

Vergleichende Untersuchungen von Insulin und Sulfonylharnstoffderivaten

**Verhalten der Acetonkörper, der Gesamtfette und
des Cholesterins bei der Belastung von
Diabeteskranken mit Fett**

Barbara Bérghof

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN VON INSULIN

UND SULFONYLHARNSTOFFDERIVATEN

Verhalten der Acetonkörper, der Gesamtfette und des Cholesterins
bei der Belastung von Diabeteskranken mit Fett

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Barbara Berghof
aus Gleiwitz

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. N. ZÖLLNER
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1958



Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit

E I N L E I T U N G

Über die ersten Ergebnisse und Erfahrungen mit S u l f o n y l h a r n - s t o f f d e r i v a t e n in der Diabetestherapie wurde erstmals im Oktober 1955 berichtet (1, 2). Zur Erklärung des Wirkungsmechanismus dieser Stoffe stehen sich zwei Meinungen gegenüber. Während die eine Gruppe von Autoren, LOUBATIER (3), CHEN und Mitarbeiter (4), eine Stimulierung der Insulinsekretion durch die S u l f o n a m i d d e r i - v a t e annimmt, glauben v. HOLT (5), FERNER (6), FRANKE (1) und BERTRAM (2), die eine Zerstörung der A-Zellen der Pankreasinseln beobachtet haben, daß der Wegfall der Gegenregulation für die Blutzuckersenkung verantwortlich zu machen sei.

Fettresorption, Fettsäureabbau und Cholesterinsynthese waren schon seit jeher umstrittene Themen, besonders aber die Vorgänge im diabetischen Organismus. Es war daher für uns von großem Interesse, zu untersuchen, wie die Acetonkörper (Aceton, Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure), die Gesamtfette, das Gesamtcholesterin, die Cholesterinester und der Blutzucker auf eine Fettbelastung vor und nach der Behandlung mit einem oralen Antidiabetikum reagierten.

THEORETISCHER TEIL

Resorption der Fette

Auf Grund mannigfacher Untersuchungen zum Beispiel von PFLÜGER sowie von WIELAND und SORGE (7), nahm man früher an, daß die Choleinsäurebildung eine große physiologische Bedeutung für die Fettresorption hat. WIELAND (7) war der Ansicht, daß die Choleinsäuren (Verbindungen aus Cholsäure und Fettsäuren), die relativ wasserlöslich sind, als Intermediärsubstanzen der Fettresorption in Frage kämen. Diese Theorie hat keine physiologische Bedeutung, da in der Galle lediglich konjugierte Gallensäuren vorkommen, die völlig andere physikalische Eigenschaften besitzen (8).

Die Galle hat nur eine emulgierende Eigenschaft und eine aktivierende Wirkung auf die Lipase des Pankreassaftes. Die feine Emulgierung der Fette im Darm erleichtert die Fermenteinwirkungen und die Resorption.

VERZÄR war der Meinung, daß an der Oberfläche der Schleimhautzellen eine Schicht Gallensalze liegt, die mit den Fettsäuren leicht diffusible Komplexe bilden. Nach Aufnahme dieser Komplexe in die Zelle sollten die Gallensäuren wieder in das Darmlumen zurückkehren, um ihre Rolle erneut zu übernehmen (9).

Auch bei völliger Abwesenheit von Galle kann eine Fettresorption vor sich gehen. Das zeigte MUNK (10) durch seine Versuche. Er fütterte Hunde, die eine Gallefistel hatten, mit Talg oder Speck, sowie mit den daraus hergestellten Fettsäuren. MUNK beobachtete bei diesen Versuchen, daß bei Abwesenheit von Galle die Fettsäuren besser resorbiert wurden als ihre Fette, und daß kurzkettige Substanzen leichter aufgenommen wurden als langkettige. Auf Grund dieser Beobachtungen kann man annehmen, daß für die Fettaufnahme Galle dann notwendig ist, wenn die Nahrung Fettsäuren mit hohen Schmelzpunkten enthält. Die Anwesenheit von Pankreassaft im Chymus ist nach Ansicht von ZÖLLNER (9)

für die Fettverdauung wesentlich wichtiger als die Galle. Als Wahrscheinlichkeit wird die Wirkung der im Pankreassaft vorhandenen Lipase angesehen.

Über die Art der Resorption wasserunlöslicher Fette im Organismus gibt es zwei sich gegenüberstehende Meinungen, die auf einfachen Beobachtungen beruhen. Nach reichlicher Fettzufuhr in der Nahrung erfolgt eine deutliche Trübung des Plasmas; daraus zog man den Schluß, daß der Übergang von Fett aus dem Darminnern in das Blut ohne Zwischenschaltung einer wasserlöslichen Phase vor sich geht. Die andere Meinung besagt, daß die Neutralfette vor ihrer Resorption eine lipatische Spaltung erfahren. Zu dieser Ansicht kam man aus der Beobachtung heraus, daß im Darm eine kräftige Lipase aus dem Pankreas wirksam ist und Seifen im allgemeinen wasserlöslicher sind als Fette (9).

MUNK konnte auf Grund seiner Versuchsergebnisse zeigen, daß sowohl Fette als auch Fettsäuren resorbiert werden (10).

Aus den Ergebnissen späterer Arbeiten von anderen Autoren entstand mit der Zeit eine vollständige Theorie der Fettresorption, die man heute als die *k l a s s i s c h e* oder *l i p o l y t i s c h e* Theorie bezeichnet. "Sie besagt, daß die Neutralfette des Darmlumens vor ihrer Aufnahme in die Zellen der Darmzotten *v o l l s t ä n d i g h y d r o l y s i e r t* werden und nach der Resorption eine sofortige *R e s y n t h e s e* von Neutralfetten erfolgt, welche dann in die Lacteale weitergegeben werden (9)."

Nach der obengenannten Theorie soll die Aufnahme der Fettsäuren in die Schleimhautzellen durch die Bildung wasserlöslicher Komplexe aus Fettsäuren und Gallensäuren (WIELAND und SORGE) und durch die intermediäre Phosphatidsynthese (VERZÄR) in der Schleimhautzelle erleichtert werden. VERZÄR und LASZT (11) fanden aus ihren Versuchen, daß bei der Resynthese des Fettes in der Darmschleimhaut Phosphorylierungsprozesse eine wesentliche Rolle spielen. In den Epithelzellen soll eine Umwandlung der Fettsäuren zu Phosphatiden erfolgen, wodurch die aufgenommenen Fettsäuren laufend beseitigt werden, sodaß ein Konzentrationsgefälle Darm $\longrightarrow$ Zellen aufrechterhalten wird. Von dem Phosphatid aus erfolgt dann die Synthese von Neutralfett, als welches die resorbierte Fettsäure später in der Lymphbahn erscheint.

JECKER (12) konnte im histologischen Präparat zeigen, daß bei der Fettresorption zunächst freie Fettsäuren in Form feinsten Granula in den Epithelzellen erscheinen. Etwas später setzt dann die Phosphatidsynthese ein, so daß im mikroskopischen Bild die feinsten Fettgranula gegen gröbere, mit Sudan anfärbbare Kügelchen, zurücktreten. Versuche in neuerer Zeit mit radioaktivem P^{32} ergaben, daß tatsächlich in der Darmschleimhaut eine lebhafte Phosphatidbildung nachzuweisen ist. Da nun aber die Gesamtphosphatidmenge nicht zunimmt, muß das neu gebildete Phosphatid gleich wieder aufgespalten werden. FAVARGER (13) ist nach seinen Versuchsergebnissen der Ansicht, daß die Fettsäuren schon als Phosphatide in die Epithelzellen eintreten.

"Auf Grund seiner Versuchsergebnisse stellte FRAZER eine Theorie auf, nach der die Fettresorption auf zwei Wegen vor sich geht, nämlich sowohl durch eine feintropfige Aufnahme direkt in den Chylus (particulate absorption) als auch durch die Resorption von lipatisch abgespaltenen Fettsäuren in die Schleimhaut. Welcher der beiden Wege bevorzugt wird, hängt von der Verteilung des im Darmlumen befindlichen Fettes zwischen einer öligen und einer wässrigen Phase des Chymus, also einem rein physikalisch-chemischen Phänomen ab (9)."

Die angeführten Befunde und Ergebnisse weisen darauf hin, daß bei der Fettresorption mannigfache Faktoren eine Rolle spielen. Die bestehenden Widersprüche aber zeigen, daß das angeschnittene Problem keineswegs endgültig geklärt ist.

für diese Reaktion unentbehrlich ist (MUNOZ, LELOIR, LEHNINGER), eine der "aktiven Essigsäure" analoge "aktive Fettsäure" (a). Diese wird in α - β Stellung dehydriert (b), durch Wasseraufnahme zur β -Oxysäure hydrolysiert (c), erneut unter Bildung der entsprechenden β -Ketosäure dehydriert (d) und schließlich unter Mitwirkung eines zweiten Moleküls Coenzym-A in je ein Molekül "aktive Essigsäure" und einer um zwei C-Atome verkürzten "aktiven Fettsäure" zerlegt (LYNEN und Mitarbeiter (15)).

Die Teilstufen dieser Prozesse werden durch spezifische Fermente katalysiert. Alle Teilstufen sind reversibel, so daß die Synthese höherer Fettsäuren aus "aktiver Essigsäure" durch eine Umkehr des Prozesses der β -Oxydation erklärt werden kann (15).

Der im obigen Schema zusammengefaßte Prozeß der β -Oxydation bewirkt jedoch nicht eine vollständige Zerschlagung des Fettsäuremoleküls in untereinander völlig gleiche Essigsäurereste.

Während in den extrahepatischen Organen die Fettsäuren einen vollständigen Abbau zu C_2 -Resten erfahren, analog dem vorher angeführten Schema der Fettsäurespaltung, werden in der Leber durch den Vorgang der β -Oxydation nur so lange C_2 -Reste als "aktive Essigsäure" abgespalten, bis die Stufe der "aktiven Buttersäure" erreicht ist; diese wird in der Leber nicht gespalten, sondern in freie Acetessigsäure umgewandelt. Aus jedem Molekül Fettsäure kann also in der Leber, unabhängig von der Kettenlänge, ein Molekül Acetessigsäure auf direktem Wege aus den letzten vier C-Atomen entstehen. LEHNINGER, PLAUT und SMITH, WEINHOUSE, MILLINGTON und VOLK kamen mit ihren Ergebnissen zu der gleichen Feststellung (15).

Diese in der Leber primär gebildete Acetessigsäure kann von ihr selbst nicht verwertet oder umgesetzt werden. Ihr Abbau ist nur in anderen Organen, wie z. B. in der Niere durch das Coenzym A und ATP, im Herzmuskel durch das im Citronensäurecyclus gebildete Succinyl-Coenzym A, und zwar nur durch Umwandlung in energiereiche "aktive Acetessigsäure" und deren Spaltung in "aktive Essigsäure", möglich.

Die rückläufige Kondensation zweier Moleküle "aktiver Essigsäure" zu "aktiver Acetessigsäure" stellt den Hauptweg der A c e t o n k ö r p e r -

produktion im Organismus dar. Auch gewöhnliche nicht aktive Essigsäure kann, in Gegenwart von Coenzym A und energiereichem Phosphat, in vivo und in vitro beim Säugetier einer Kondensation zu Acetessigsäure unterliegen (SWENDSEID, BARNES, HEMINGWAY, NIER (16)).

Das Gleichgewicht der Reaktion

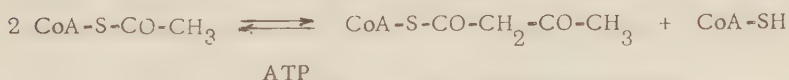


liegt stark auf der linken Seite, wird aber in tierischen Geweben durch die sofortige Weiterverwandlung der "aktiven Acetessigsäure", beim Diabetes vor allem durch ihre Umwandlung in freie nicht aktive Acetessigsäure so wirksam nach rechts verschoben, daß die Synthese überwiegt (17).

Die beim Abbau der Fettsäuren entstehende Acetessigsäure wird im wesentlichen durch eine Rekondensation eines zwei C-Atome umfassenden Bruchstückes und nicht entsprechend der klassischen Formulierung gebildet. Diese Feststellung wurde durch Isotopenversuche von WEINHOUSE, MEDES und FLOYD (18), BUCHANAN, SAKAMI und GURIN bewiesen (19). Auf Grund anderer Versuche mit isotopem Kohlenstoff wird angenommen, daß bei der Acetessigsäurebildung aus Fettsäuren mit einer geraden und ungeraden C-Atomzahl derselbe Mechanismus zu Grunde liegt, allerdings besteht ein quantitativer Unterschied: aus geradzahligen Fettsäuren ist die Acetessigsäureausbeute wesentlich größer als aus den ungeradzahligen.

Die Kondensation zweier C_2 -Bruchstücke ist eine stark endergonische Reaktion. Sie ist eine Acetylierung und verläuft daher unter Beteiligung des Coenzym A (SODAK und LIPMANN (20)).

Nach LYNN, REICHERT und RUEFF (21) entsteht die Acetessigsäure aus dem acetylierten Coenzym A (aktiviertem Acetat) folgendermaßen:

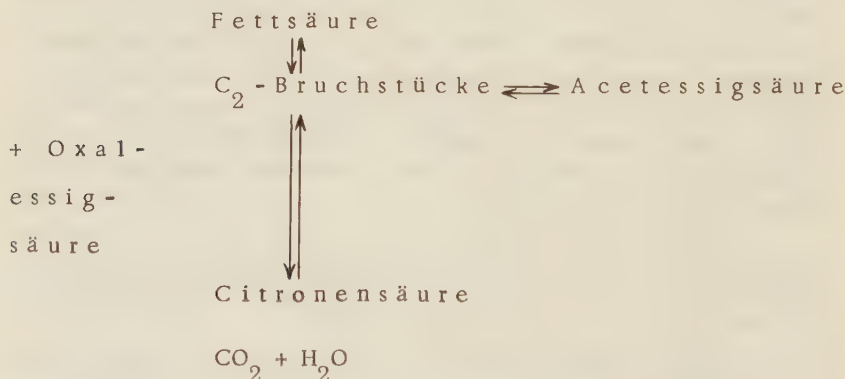


Essigsäure und Acetessigsäure können nicht direkt in Acetyl-Coenzym-A übergehen, sondern nur in Gegenwart von ATP, die die dazu benötigte Energie zur Verfügung stellt. Letzten Endes stammt also die zur Synthese von Acetessigsäure benötigte Energie aus energiereichem Phosphat.

Der Abbau der Acetessigsäure erfolgt über den Citronensäurecyclus. Dies wurde gleichzeitig und unabhängig voneinander durch Versuche von WIELAND und ROSENTHAL (22), sowie durch Versuche von BREUSCH (23) bewiesen. Beim Abbau der Acetessigsäure im Citronensäurecyclus erfolgt eine nur in Gegenwart von ATP ablaufende Bindung der Acetessigsäure an das Coenzym A, woraus zwei Mol Acetyl-Coenzym A erhalten werden, die sich dann mit Citronensäure kondensieren.

Im Gegensatz zu den älteren Auffassungen ist die Acetessigsäure kein obligates Zwischenprodukt des Fettstoffwechsels, sondern in einem Nebenschluß gelegen, wie das folgende Schema zeigt:

Schema B:



Um das acetylierte Coenzym A treten im Fettstoffwechsel zwei Reaktionen in Konkurrenz miteinander:

- a) die Kondensation mit Oxalessigsäure und damit die Endoxydation zu Wasser und Kohlendioxyd;
- b) die Kondensation mit einem zweiten acetylierten Coenzym A zu Acetessigsäure.

Die Richtung, in der sich der Stoffwechsel bewegt, ist abhängig von der Menge der zur Kondensation zur Verfügung stehenden Oxalessigsäure. Wenn bei Störungen, wie z.B. beim Hunger oder Diabetes mellitus, zu wenig Oxalessigsäure vorhanden ist, wird der normale Fettstoffwechsel in Richtung auf die Bildung von Acetessigsäure verschoben.

Unter normalen Bedingungen kommt die intermediär gebildete Acetessigsäure, gleich welchen Ursprungs, fast vollständig in "aktiver", labiler Form vor und wird sofort wieder weiter verarbeitet, entweder:

- a) in Richtung der Bildung "aktiver Essigsäure" oder
- b) in Richtung der reduktiven Synthese zu Fettsäuren.

Nur ein sehr kleiner Teil wird durch Abspaltung des Coenzym-A-Restes stabilisiert und ins Blut abgegeben. Bei Diabetes ist dieser Anteil stark erhöht und zwar infolge der Blockierung des oxydativen Abbaus der "aktiven Essigsäure" im Citronensäurecyclus.

Die so bedingte Anstauung "aktiver Essigsäure" bewirkt eine entsprechend vermehrte Synthese "aktiver Acetessigsäure", die in der Leber durch die spezifische Deacylase dieses Organs in Acetessigsäure selbst umgewandelt wird und als solche dann in großen Mengen in Blut und Harn auftreten kann.

Nach Ansicht von ZABIN, BLOCH, BRADY und GURIN (29) wird freie nicht aktive Essigsäure nicht zu Synthese von Fettsäuren, wohl aber zu der von Cholesterin verwendet.

Aus der nicht aktivierten Acetessigsäure entsteht durch enzymatische Kondensation mit einem weiteren Molekül aktiven Acetats in der Leber β -Oxy-Methyl-Glutarsäure. Die aus dieser durch Decarboxylierung und Wasserabspaltung enzymatisch gebildete β -Methyl-Crotonsäure kann durch einen komplizierten Polymerisationsprozeß zu Cholesterin aufgebaut werden (J. KÜHNAU (24)). Da bei diesem Prozeß, außer bei der Primärreaktion (Bildung der Oxymethylglutarsäure) keine zusätzliche Aktivierung durch das Coenzym A notwendig ist und die Tatsache, daß dieser Prozeß von der für andere Synthesen nicht verwendbaren, beim Diabetes aber vermehrt vorkommenden Acetessigsäure, ausgeht, erklären

die beim Diabetes verstärkte Cholesterinproduktion. Außerdem wird diese noch dadurch begünstigt, daß ihr Bedarf an Hydrierungswasserstoff kleiner ist als der der Fettsäuresynthese, und daß sie daher bei dem an Hydrierungswasserstoff verarmten diabetischen Organismus leichter realisierbar ist als der Fettsäureaufbau.

Die Bedeutung der vermehrten Cholesterinsynthese für den diabetischen Organismus liegt nicht nur in der Gefahr atheromatöser und sklerotischer Prozesse an den Gefäßen und Organen, sondern auch darin, daß infolge des großen Cholesterinangebots auch die sich vom Cholesterin ableitenden Hormone der NNR vermehrt gebildet werden. Diese haben durch ihre glukoneogenetische Wirkung einen sehr ungünstigen Einfluß auf die ohnehin schon gestörte Stoffwechsellage des diabetischen Organismus.

EXPERIMENTELLER TEIL

Methodik

Bei unseren Untersuchungen stellten wir die Krankengeschichten nach folgenden Gesichtspunkten zusammen:

- 1) Habitus und Alter des Kranken.
- 2) Dauer des Diabetes.
- 3) Vorbehandlung mit I n s u l i n .
- 4) Durch den Diabetes bedingte Veränderungen wie:
Blutdruck, Gefäßveränderungen, Augenhintergrund-
veränderungen.

Bei unseren Untersuchungen an Diabetikern interessierte uns das Verhalten der Ketonkörper (Acetessigsäure, Aceton, β -Oxybuttersäure), der Gesamtfette, des Gesamtcholesterins, der Cholesterinester und des Blutzuckers vor und nach der Behandlung mit einem oralen Antidiabetikum. Außerdem wollten wir sehen, ob die oralen Antidiabetika eine ähnliche Wirkung auf den intermediären Fettstoffwechsel ausüben wie das I n s u l i n .

Die Untersuchungen gingen folgendermaßen vor sich:

Zuerst wurden aus dem Nüchternserum der unbehandelten Patienten die oben angeführten Stoffe bestimmt. Bei Kranken, die vorher mit I n s u l i n behandelt worden waren, wurde dieses einen Tag vor und während der Untersuchungen abgesetzt.

Sofort nach der Entnahme des Nüchternblutes wurde eine Fettbelastung in Form von 50 g Butter zusammen mit einer Semmel gegeben. Je 3 und 6 Stunden nach der Fettbelastung wurden noch einmal die Ketonkörper, die Gesamtfette, das Gesamtcholesterin, die Cholesterinester und der Blutzucker im Serum untersucht.

Am nächsten Tag setzte sofort die Behandlung mit einem oralen Anti-

diabetikum ein. Nach ca. acht Tagen wurden sämtliche Bestimmungen vor und nach der Fettbelastung wiederholt.

Bei den Laborarbeiten gingen wir folgendermaßen vor:

1) Bestimmung der Acetonkörper im Blut. (Nach ENGFELDT)

Prinzip.

Aus dem enteiweißten Blut wird das präformierte und aus Acetessigsäure gebildete Aceton als erste Fraktion in n/100 Jodlösung destilliert, sodann die β -Oxybuttersäure durch Kaliumdichromat - Schwefelsäurelösung zersetzt und das hieraus gebildete Aceton in einer zweiten Vorlage in n/100 Jodlösung aufgefangen. Das freie Jod wird mit Thiosulfat zurücktitriert.

a) Enteiweißung nach Folin-Wu mit Hämolyse.

5 ccm (= 1 Vol) Oxalatblut werden unter Umschwenken in einen 50 ccm Maßkolben mit ca. 30 ccm (= 6 Vol) Wasser gebracht. Nach ca. 10 Min. (= nach Eintreten der Hämolyse) gibt man 5 ccm (= 1 Vol) 10% Natriumwolframatlösung hinzu und danach sehr langsam und tropfenweise unter Schütteln 5 ccm (= 1 Vol) 2/3 n Schwefelsäure (hergestellt aus einem Teil 2 n H_2SO_4 und 2 Teilen H_2O). Der Niederschlag soll nicht mehr rot, sondern tiefbraun sein. Je nach der Menge des verwendeten Oxalats ist meistens noch eine zusätzliche Gabe von einigen oder mehreren Tropfen 2n H_2SO_4 erforderlich, bis der Niederschlag braun wird; erst dann füllt man mit H_2O auf, schüttelt gut durch und filtriert.

b) Destillation.

A p p a r a t u r:

- 1) Eine Gaswaschflasche mit Kaliumpermanganatlösung und Schwefelsäure.
- 2) Eine zweite Waschflasche zum Druckausgleich.
- 3) Ein Destillationskolben, der durch einen Bunsenbrenner direkt erhitzt wird.
- 4) Eine Vorlage, die durch Glasschliff (Gummiverbindung würde durch Aceton angegriffen) mit dem Destillationskolben verbunden ist.

- 5) Eine dritte Waschflasche, als Sicherheitsgefäß,
- 6) an dies angeschlossen eine Wasserstrahlpumpe.

Durchführung:

20 ccm des Blutfiltrats (entsprechen 2 ccm Oxalatblut) werden im Destillationskolben mit 1 ccm verdünnter Schwefelsäure versetzt. Die beiden Vorlagen werden mit je 2,0 ccm n/100 Jodlösung und 2 ccm konz. Natronlauge beschickt. Der Destillationsapparat wird ohne Wasserbad direkt erhitzt. Unter Durchsaugen eines starken Luftstromes (Luft mit verdünnter Schwefelsäure und Kaliumpermanganatlösung waschen) wird das präformierte und das aus Acetessigsäure gebildete Aceton in die Jodlösung destilliert. Nach 25 Min. wurde die Destillation abgebrochen, war aber noch nicht beendet. Daher wurden keine absoluten, sondern nur relative Acetonwerte erhalten. Es war aus diesem Grunde besonders darauf zu achten, daß der durchgesaugte Luftstrom und der Grad der Erhitzung bei jedem Versuch gleich stark war.

Nach Abbrechen der Destillation wird die erste Vorlage abgenommen, der Inhalt in ein Erlmeyerkölbchen umgefüllt (unter gründlichem Nachspülen mit aqua dest.) und das Kölbchen gut verschlossen. Zur Umsetzung des Acetons und Jods in Jodoform 15 Min. stehen gelassen.

Nun wird die zweite Vorlage an den Apparat angeschlossen. In den Destillationskolben werden 10 ccm der Kaliumdichromat-Schwefelsäurelösung gegeben; das sich aus der β -Oxybuttersäure bildende Aceton wird nun ebenfalls 25 Min. unter Erhitzen und Durchsaugen eines Luftstromes überdestilliert. Auch der Inhalt dieser Vorlage wird in ein Kölbchen umgefüllt und das Kölbchen 15 Sekunden stehen gelassen.

c) Titration.

In den beiden Kölbchen wird nach Ansäuren mit 4 ccm $\text{H}_2\text{S O}_4$ (verd.) das unverbrauchte freie Jod mit n/100 Natronlauge rücktitriert. Erst kurz vor Beendigung der Titration (blaßgelbe Farbe) werden 5 Tropfen Stärkelösung zugesetzt und bis zur Farblosigkeit titriert. 2 ccm (n/100 Jod) minus verbrauchte n/100 Thiosulfatlösung (entspricht dem unverbrauchten Jod) = verbrauchte n/100 Jodlösung.

Die n/100 Jod- und n/100 Thiosulfatlösung müssen täglich neu aus n/10 Lösungen hergestellt werden: 10 ccm werden in ein 100 ccm Kölbchen gebracht und mit H_2O auf 100 ccm aufgefüllt. Nach Herstellen der Lösungen müssen die Faktoren bestimmt werden.

1) Faktor der Thiosulfatlösung:

2 ccm Kaliumjodidlösung werden mit 5 ccm Salzsäure (konz. HCL auf das Fünffache verdünnt) und 10 ccm n/600 Kaliumjodatlösung (sehr beständig) versetzt. Das gebildete freie Jod wird mit der n/100 Thiosulfatlösung titriert.

10 geteilt durch die verbrauchte Thiosulfatlösung = Faktor der Thiosulfatlösung.

2) Faktor der Jodlösung:

4 ccm der n/100 Jodlösung werden mit der n/100 Thiosulfatlösung titriert.

Faktor der Jodlösung = Faktor der Thiosulfatlösung mal verbrauchte Thiosulfatlösung geteilt durch 4 (= Jodl.). Die Menge der in die Vorlagen gegebenen Jodlösung (= 2 ccm) und der zur Rücktitration verbrauchten Thiosulfatlösung muß mit dem jeweiligen Faktor multipliziert werden.

3) Berechnung:

1 ccm n/100 verbrauchte Jodlösung = 0,1024 mg Acetessigsäure. Erklärung der Zahlen siehe RONA, Praktikum der physiologischen Chemie 1929, 2. Teil, Seite 218.

Bestimmung der Gesamtfette nach Bloor.

2 ccm Serum wird in 50 ccm Bloor'scher Lösung (Äther-Alkohol-Gemisch im Verhältnis 1 : 3) enteiweißt, dann kurz ins Wasserbad gebracht bis das Ganze zu sieden beginnt (um das Eiweiß vollkommen zu fällen). Danach werden die Lipoide abfiltriert und das Filtrat im Wasserbad verdampft. Um einen möglichst wasserfreien Rückstand zu erzielen, wird nach 2 mal mit reinem Alkohol und Äther verdampft.

Zu dem erhaltenen Rückstand gibt man 5 ccm Petroläther. Später spült man nochmals mit etwas Petroläther nach. Die erhaltene Lösung wird in

ein vorher geeichtes Wiegegias abfiltriert und durch trockene Hitze verdampft, bis am Boden des Wiegegias eine gelb-braune, glasklare Schicht zurückbleibt.

Danach kommt das Glas in einen an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossenen Exsikkator, in dem sich 2 ccm Paraffinöl befinden, um noch vorhandenen Petroläther im Wiegegias zu entfernen.

Am nächsten Tag wird das Gläschen mit Inhalt gewogen, darauf kommt es nochmals für eine Stunde in den Exsikkator. Nach dieser Zeit wird das Glas nochmals gewogen. Stimmt das nun erhaltene Gewicht mit dem vorher erhaltenen überein, dann ist die Bestimmung abgeschlossen. Ist dies aber nicht der Fall, d. h. ist es kleiner als vorher, dann muß das Glas wieder für eine Stunde in den Exsikkator. Das muß so oft wiederholt werden, bis das zuletzt erhaltene Gewicht mit dem vorherigen genau übereinstimmt.

Bestimmung des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester.

1 ccm Serum wird in einen 50 ccm Meßkolben, der vorher mit einem Äther-Alkoholgemisch ausgespült wurde, hineinpipetiert. Nun gibt man tropfenweise ein Gemisch von Äther-Alkohol (im Verhältnis 1 : 3) hinzu, bis alles Eiweiß ausgefällt ist und füllt bis 25 ccm mit Äther-Alkohol auf. Dann wird zur vollständigen Ausfällung des EW der Kolben so lange in einem Wasserbad bewegt, bis der Alkohol zu sieden beginnt. Nach Abkühlen bis auf Zimmertemperatur, unter der Wasserleitung, füllt man mit Äther-Alkohol bis auf 50 ccm auf und filtriert. Das Filtrat, das zur Bestimmung verwandt wird, muß sofort verschlossen werden und darf nur zur Entnahme der Proben kurz geöffnet werden.

G e s a m t c h o l e s t e r i n .

10 ccm des Filtrats kommen in eine kleine Porzellanschale und werden auf dem Sandbad vollkommen verdampft.

Nach Zugabe von 10 ccm Chloroform dampft man auf dem Sandbad bis auf 1 - 1,5 ccm ein und filtriert durch ein Wattefilter in einen 50 ccm

Mischzylinder. Der Mischzylinder, die Watte und der Trichter werden vorher mit etwas Chloroform durchgespült.

Das Eindampfen und Filtrieren wiederholt man noch zweimal, so daß man ein Filtratvolumen von 3 - 4 ccm erhält. Schale und Trichter spült man mit Chloroform nach und füllt auf 5 ccm auf.

Zu den 5 ccm gibt man 2 ccm Essigsäureanhydrid und 0,1 ccm H_2SO_4 , mischt gut und läßt alles 10 Min. im Dunkeln stehen. Nach dieser Zeit hat die Flüssigkeit eine mehr oder minder grüne Farbe angenommen. Die Farbintensität wurde mit Hilfe einer vorher angelegten Eichkurve am elektrischen Kolorimeter mit Filter J 61 abgelesen und ausgewertet.

Cholesterinester.

Die Bestimmung der Cholesterinester ist fast der gleiche Vorgang wie die Bestimmung des Gesamtcholesterins, nur daß die 10 ccm Filtrat nicht mit Chloroform, sondern mit 1 ccm Digitoninlösung (= Digitonin 1 % in 96 % Alkohol auf siedendem Wasserbad gelöst) in die Porzellanschale kommen, und daß statt mit Chloroform mit Tetrachlorkohlenstoff nachgespült wird.

Anlegen der Eichkurve zur Ablesung der Farbintensität bei der Bestimmung des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester.

Zuerst stellten wir eine Stammlösung (= 100 mg Cholesterin in 100 ccm Chloroform gelöst = 100 mg o/o Lösung) her.

Die Stammlösung wurde gleich nach Gebrauch wieder in den Eisschrank gestellt, um ein zu schnelles Verdampfen des Chloroforms zu verhindern.

Die Eichkurve legten wir im Bereich von 0,5 - 1,0 an (0,5 = 250 mg %).

Wir stellten folgende Verdünnungsreihen her:

- 1) 0,1 ccm Stammlösung + 4,9 ccm Chloroform
- 2) 0,3 ccm Stammlösung + 4,7 ccm Chloroform
- 3) 0,5 ccm Stammlösung + 4,5 ccm Chloroform
- 4) 0,6 ccm Stammlösung + 4,4 ccm Chloroform

Die Bestimmungen mit den obigen Verdünnungsreihen wurden so lange wiederholt, bis sich brauchbare Mittelwerte ergaben.

A u s f ü h r u n g .

Zu den einzelnen Verdünnungen gaben wir jeweils 2 ccm Essigsäureanhydrid und 0,1 ccm $\text{H}_2\text{S O}_4$ hinzu, mischten gut durch und ließen sie 10 Min. im Dunkeln stehen. Danach zeigten die einzelnen Verdünnungen eine starke oder schwache Grünfärbung. Die Farbintensität jeder einzelnen Verdünnung wurde dann am elektrischen Kolorimeter mit Filter J 61 abgelesen.

Die jeweiligen Mittelwerte der erhaltenen Werte ergaben dann die folgende Eichkurve.



EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

Bei den von uns untersuchten Diabetikern handelte es sich vorwiegend um ältere Patienten mit einem leichten bis mittelschweren Diabetes mellitus.

Es waren elf Frauen und drei Männer im Alter von 18 - 71 Jahren; darunter waren acht pyknische, fünf asthenische und ein indifferenter Typ vertreten.

Der Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes lag zwischen einem Alter von 13 - 61 Jahren. Die Dauer des Diabetes schwankte vor unseren Untersuchungen zwischen vier Wochen und dreizehn Jahren. Mit Insulin vorbehandelt waren nur sechs Diabetiker, die übrigen Kranken hatten ihren Diabetes vorher mit Diät einigermaßen kompensieren können.

Schädigungen am Augenhintergrund und den Gefäßen sowie einen Hypertonus fanden wir nur bei einigen Patienten.

Bis auf fünf Ausnahmen ließen sich alle Kranken gut auf N a d i s a n bzw. I n v e n o l und R a s t i n o n einstellen.

Bei den Ausnahmen handelte es sich um folgende Fälle:

Fall 1:

Die 18 jährige Patientin (pyknischer Typ) hatte schon seit fünf Jahren einen Diabetes; während dieser Zeit spritzte sie nur teilweise Insulin, da es schlecht vertragen wurde. In dieser Zeit hatte die Patientin schon einmal ein Koma.

Bei unseren ersten Untersuchungen, also ohne der Patientin vorher ein orales Antidiabetikum zu geben, konnten wir folgendes beobachten.

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	206	2,82	6,06	6,76	1250	320	190
b)	429	5,58	11,10	13,73	1650	450	185
c)	328	4,91	10,55	6,30	1300	320	180

a = Nüchternwerte

b = Werte 3 Stunden nach Fettbelastung

c = Werte 6 Stunden nach Fettbelastung

Der Blutzucker zeigte 3 h.n.F. ⁺⁾ einen deutlichen Anstieg und fiel 6 h.n.F. ⁺⁺⁾ etwas ab, erreichte aber nicht ganz wieder den Ausgangswert. Während sich das Aceton in seinem Verlauf fast wie der Blutzucker verhielt, sahen wir bei der Acetessigsäure und der β -Oxybuttersäure 3 h.n.F. einen erheblichen Anstieg, der bei der ersteren auch 6 h.n.F. noch weit über dem Ausgangswert stand; die β -Oxybuttersäure aber war 6 h.n.F. wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen.

Bei den Werten der Gesamtfette konnten wir 3 h.n.F. einen erheblichen Anstieg beobachten, der 6 h.n.F. aber fast wieder zum Nüchternwert absank. Das Gesamtcholesterin zeigte 3 h.n.F. einen wesentlichen Anstieg, kehrte aber 6 h.n.F. wieder zum Ausgangswert zurück, während die Cholesterinester 3 und 6 h.n.F. etwas absanken.

Am folgenden Tag gaben wir der Patientin 5 mal eine Tablette und abends zusätzlich noch zwei Tabletten N a d i s a n ; am nächsten Tag wieder 5 mal eine Tablette. Bereits am Nachmittag zeigte sich, daß der Versuch nicht mehr weitergeführt werden konnte, da die Blutzuckerwerte bis auf 695 mg% anstiegen und Aceton im Urin auftrat. Die Patientin wurde daher auf 30 E Depotinsulin eingestellt.

+) 3 h.n.F. = 3 Stunden nach Fettbelastung

++) 6 h.n.F. = 6 Stunden nach Fettbelastung

Fall 2:

Hierbei handelte es sich um eine 26 jährige Patientin (asthenischer Typ) mit einem mittelschweren Diabetes mellitus, der vor 4 Wochen zum ersten Mal aufgetreten ist.

Bei dieser Patientin konnten wir eine Fettbelastung vor und nach der Behandlung mit N a d i s a n durchführen.

Nach der ersten Belastung (also ohne Nadisan) erhielten wir folgende Ergebnisse:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G. Fette	G. Chol.	Chol. E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	142	1,44	3,09	3,77	750	230	140
b)	120	1,95	4,20	3,52	850	205	115
c)	104	1,56	3,41	3,05	750	210	140

Die Blutzuckerwerte fielen 3 und 6 h.n.F. langsam ab. Das Aceton und die Acetessigsäure zeigten 3 h.n.F. steigende Werte, die aber 6 h.n.F. wieder fast bis zu den Ausgangswerten gesunken waren, die β -Oxybuttersäure dagegen zeigte sowohl 3 als auch 6 h.n.F. eine fallende Tendenz. Während die Gesamtfette 3 h.n.F. anstiegen und 6 h.n.F. wieder zum Ausgangswert zurückkehrten, sanken die Gesamtcholesterin- und Cholesterinester-Werte 3 h.n.F. etwas ab, 6 h.n.F. stieg dann das Gesamtcholesterin wieder minimal an, die Cholesterinester dagegen stiegen so an, daß sie wieder ihren Ausgangswert erreichten.

Nach dieser Untersuchung erhielt die Patientin täglich 4 Tabletten

N a d i s a n . Eine Woche später konnten wir unsere zweite Fettbelastung durchführen und erhielten folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G. Fette	G. Chol.	Chol. E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	149	2,38	5,12	4,19	800	200	117
b)	181	2,84	6,10	5,05	850	244	125
c)	92	2,48	5,33	4,93	800	244	162

Die Blutzuckerwerte zeigten 3 h.n.F. einen Anstieg, fielen aber 6 h.n.F. so weit ab, daß ihr Wert weit unter den Ausgangswert zu liegen kam. Das Aceton und die Acetessigsäure zeigten bei 3 h.n.F. einen Anstieg, der bei letzterer etwas größer war; 6 h.n.F. aber wieder einen Abfall, wobei die erreichten Werte nur etwas höher als die Ausgangswerte waren. Die β -Oxybuttersäure stieg ebenfalls 3 h.n.F. an und fiel 6 h.n.F. nur etwas ab.

Während die Gesamtfette 3 h.n.F. etwas anstiegen und 6 h.n.F. wieder ihren Ausgangswert erreichten, war das bei dem Gesamtcholesterin und den Cholesterinestern nicht der Fall; beide stiegen 3 h.n.F. an, 6 h.n.F. aber zeigte das Gesamtcholesterin den gleichen Wert wie vor 3 Stunden, während die Cholesterinester 6 h.n.F. noch weiter anstiegen.

Da die Blutzuckerwerte unter der Behandlung mit N a d i s a n zu großen Schwankungen (161 - 377 mg%, Harnzucker: 23 - 124 g) unterlagen, mußten die Tabletten abgesetzt werden. Die Patientin wurde daher auf 16 E Comb.-Insulin, bei einer Diät von 18 WBE (100 EW, 40 g Fett) gut eingestellt.

Fall 3:

Die 60 jährige Patientin (pyknischer Typ) erkrankte 1943 an einem Diabetes mellitus. Damals spritzte die Patientin 20 E Insulin pro die. Von 1944 - 1950 war die Patientin ohne Insulin und ohne Blutzuckerkontrolle. Ende 1950 betrug der Blutzucker 230 mg%; die Patientin wurde auf 25 E Insulin pro die eingestellt. Seit Januar 1956 stieg der Blutzucker auf 290 mg%. Bei einer Einstellung der Patientin auf 20 E Comb.-Insulin (Standardkost: 12 WBE = 80 g E, 50 g Fett) war der Nüchternzucker immer noch über 200 mg% und das Tagesprofil zeigte fast keine Abweichung vom Nüchternzucker.

Der RR war bei der Aufnahme 190/90, später 140/80.

Bei dieser Patientin konnten wir beide Untersuchungen durchführen. Die erste Untersuchung (ohne Nadisan) ergab folgende Werte:

	Blutz. in mg%	Aceton in mg%	Acet- essigs. in mg%	β -Oxy- butters. in mg%	G. Fette in mg	G. Chol. in mg%	Chol. E. in mg%
a)	247	1,18	2,53	4,36	1300	280	215
b)	238	1,20	2,59	2,85	1450	315	205
c)	238	1,42	3,05	3,49	1400	360	260

Der Blutzucker fiel 3 h. n. F. etwas ab und blieb auch 6 h. n. F. auf diesem Wert.

Das Aceton und die Acetessigsäure wiesen sowohl 3 als auch 6 h. n. F. eine steigende Tendenz auf. Die β -Oxybuttersäure dagegen fiel 3 h. n. F. ab und stieg erst 6 h. n. F. wieder an, wobei dieser Wert aber niedriger als der Ausgangswert war.

Die Gesamtfette stiegen 3 h. n. F. sehr rasch an und fielen 6 h. n. F. nur etwas ab. Die Cholesterinwerte dagegen zeigten eine steigende Tendenz sowohl 3 als auch 6 h. n. F.; eine Ausnahme machten nur die Cholesterinester, die 3 h. n. F. etwas abfielen, dann aber wieder anstiegen.

Bei der Umstellung auf *Nadisan*, wir gaben 4 Tabletten täglich ca. eine Woche lang, betrug die Zuckerausscheidung täglich 100 g und die Blutzuckerwerte lagen immer über 200 mg%; daher wurde die Patientin auf 30 E Comb.-Insulin pro die eingestellt. Dabei betrug die Zuckerausscheidung nur noch 20 g täglich, und die Blutzuckerwerte lagen immer unter 200 mg%. Die Patientin war also nadisanrefraktär.

Die Werte nach der zweiten Untersuchung, nach einer Woche Nadisanbehandlung, waren wie folgt:

	Blutz. in mg%	Aceton in mg%	Acet- essigs. in mg%	β -Oxy- butters. in mg%	G. Fette in mg	G. Chol. in mg%	Chol. E. in mg%
a)	216	1,99	4,27	3,97	1100	225	130
b)	229	0,90	1,93	3,59	1400	255	175
c)	210	1,21	2,60	5,61	1200	350	185

Hier stieg der Blutzucker 3 h.n.F. an, fiel aber 6 h.n.F. wieder ab und lag nun etwas unter dem Nüchternwert.

Das Aceton und die Acetessigsäure zeigten 3 h.n.F. beide einen raschen Abfall, der sich aber 6 h.n.F. wieder in einen Abstieg verwandelte. Auch die β -Oxybuttersäure fiel 3 h.n.F. etwas ab, erreichte aber 6 h.n.F. einen Wert, der viel größer als der Nüchternwert war.

Die Gesamtfette zeigten gleich 3 h.n.F. einen raschen Anstieg, der 6 h.n.F. wieder im Ansteigen begriffen war, während die Cholesterinwerte sowohl 3 als auch 6 h.n.F. immer noch anstiegen.

Fall 4:

Die 63 jährige Patientin (pyknischer Typ) hat seit 3 Jahren einen mittelschweren Diabetes mellitus, der mit 30 EAltinsulin relativ gut eingestellt war.

Der Augenhintergrund zeigte bei dieser Patientin einzelne Kreuzungsphänomene, der RR war 180/85.

Bei unserer ersten Untersuchung konnten wir folgendes beobachten:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G. Fette	G. Chol.	Chol. E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	253	1,94	4,18	5,37	1250	235	180
b)	289	1,79	3,85	3,01	1300	325	248
c)	406	1,23	4,01	2,65	1250	315	240

Der Blutzucker stieg 3 h.n.F. etwas an und erreichte 6 h.n.F. fast das Doppelte des Nüchternwertes.

Während sowohl das Aceton als auch die β -Oxybuttersäure 3 und 6 h.n.F. eine absteigende Tendenz aufwiesen, zeigte die Acetessigsäure diese nur 3 h.n.F. und stieg 6 h.n.F. wieder etwas an, wobei dieser Wert aber nicht höher als der Ausgangswert war.

Bei den Gesamtfetten war 3 h.n.F. ein Anstieg zu verzeichnen, der sich 6 h.n.F. wieder bis zum Ausgangswert gesenkt hatte.

Das Gesamtcholesterin und die Cholesterinester stiegen 3 h.n.F. an, 6 h.n.F. fielen sie etwas ab, ihre Werte waren aber immer höher als die Nüchternwerte.

Am nächsten Tag erhielt die Patientin 3 mal 2 Tabletten N a d i s a n , darauf täglich 2 mal 2 Tabletten. Nach 6 Tagen wieder 3 mal 2 Tabletten 2 Tage lang.

Da aber der Blutzucker Werte über 400 mg% erreichte und die Harnzucker-
ausscheidungen zwischen 85 - 155 g lagen, versuchten wir eine Kombina-
tion von N a d i s a n und Insulin. Anfangs gaben wir täglich 2 Tabletten
N a d i s a n und 24 E Altinsulin, danach 1 Tablette N a d i s a n und
48 E Altinsulin, dabei stieg der Blutzucker auf Werte bis zu 527 mg%,
und die Zuckerausscheidung im Harn betrug 140 g. Daraufhin wurden
die Tabletten abgesetzt und die Patientin mit 35 E Depotinsulin bei 12
WBE eingestellt. Auch dann lagen die Blutzuckerwerte immer nicht zu-
friedenstellend. (Blutzucker: 255 - 426 mg%, Harnzuckerausscheidung:
45 g.)

Fall 5:

Bei dieser Patientin mußten wir auf den Leerversuch verzichten. Es han-
delte sich hier um eine 60 jährige Patientin (asthen. Typ), die vor einem
Jahr an einem Diabetes mellitus erkrankte, der sich mit Diät mäßig kom-
pensieren ließ.

RR betrug 205/95.

Bei einer gleichbleibenden Diät von 16 WBE (80 g EW, 50 g Fett) gaben
wir täglich 3 g R a s t i n o n . Eine Woche nach der Behandlung mit
R a s t i n o n führten wir unsere Fettbelastung durch und erhielten fol-
gende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	180	1,30	2,80	3,94	1200	360	185
b)	213	2,08	4,47	4,55	1250	380	225
c)	144	1,30	2,80	2,18	1300	360	225

Der Blutzucker stieg 3 h.n.F. etwas an, sank 6 h.n.F. wieder ab und zwar war dieser Wert niedriger als der Nüchternwert.

Das Aceton und die Acetessigsäure verhielten sich gleich, d.h. bei beiden konnten wir 3 h.n.F. einen Anstieg beobachten, dessen Werte fast doppelt so hoch waren wie die Nüchternwerte. 6 h.n.F. gingen sowohl das Aceton als auch die Acetessigsäure wieder auf ihre Ausgangswerte zurück. Anders war es bei der β -Oxybuttersäure, diese stieg 3 h.n.F. an und fiel 6 h.n.F. wieder ab, wobei dieser Wert viel niedriger als der Nüchternwert war.

Bei den Gesamtfetten und dem Gesamtcholesterin stiegen die Werte 3 h.n.F. an und gingen 6 h.n.F. wieder auf ihren Ausgangswert zurück, während die Cholesterinester 3 h.n.F. anstiegen und auch 6 h.n.F. noch auf diesem Wert blieben. Auch hier mußten wir wegen zu hoher Blutzuckerwerte die Behandlung mit *R a s t i n o n* abbrechen.

Bei den nun folgenden Fällen konnten wir unsere Untersuchungen sowohl vor als auch nach der Behandlung mit *N a d i s a n* bzw. *I n v e n o l* durchführen.

Fall 6:

Die 65 jährige Patientin (pyknischer Typ) hatte seit 1952 einen Diabetes mellitus leichteren Grades; die Patientin spritzte seit 1955 40 E Depot-Insulin.

Nach der ersten Untersuchung (ohne Tabletten) ergaben sich folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	274	1,28	2,75	2,77	1050	390	155
b)	260	1,54	3,32	2,89	1100	275	215
c)	201	1,44	3,09	4,27	1050	290	205

Der Blutzucker fiel sowohl 3 als auch 6 h.n.F. ab.

Das Aceton und die Acetessigsäure stiegen 3 h.n.F. an, 6 h.n.F. fielen

sie wieder etwas ab. Die β -Oxybuttersäure dagegen stieg sowohl 3 als auch 6 h.n.F. an.

Auch die Gesamtfette stiegen 3 h.n.F. an, gingen aber 6 h.n.F. wieder auf ihren Ausgangswert zurück; anders verhielten sich dagegen die Cholesterine; während das Gesamtcholesterin 3 h.n.F. abfiel, zeigten die Cholesterinester nach dieser Zeit einen Anstieg; 6 h.n.F. dagegen stieg das Gesamtcholesterin an, und die Cholesterinester fielen etwas ab.

Nach diesem Versuch erhielt die Patientin zunächst zwei Tage lang 5 Tabletten N a d i s a n , dann 2 mal 2 Tabletten. Da sich die Tagesprofile: 120 - 210 mg $\%$ und die Urinausscheidung 10 - 20 g, günstig verhielten, gaben wir nur noch 2 mal 1 Tablette N a d i s a n als Erhaltungsdosis. Vorher führten wir aber noch, eine Woche nach der Behandlung mit N a d i s a n , unseren zweiten Versuch durch und erhielten folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg $\%$	in mg $\%$	in mg $\%$	in mg $\%$	in mg	in mg $\%$	in mg $\%$
a)	109	1,09	2,35	5,17	1050	200	157
b)	175	1,20	2,57	3,42	1050	205	155
c)	104	1,30	2,79	3,92	1100	220	170

Der Blutzucker stieg 3 h.n.F. etwas an, fiel aber 6 h.n.F. wieder ab.

Das Aceton und die Acetessigsäure stiegen sowohl 3 als auch 6 h.n.F. an. Die β -Axybuttersäure dagegen fiel 3 h.n.F. ab, zeigte allerdings 6 h.n.F. wieder ein leicht ansteigendes Verhalten.

Die Gesamtfette zeigten auch 3 h.n.F. den Nüchternwert, stiegen aber 6 h.n.F. an. Das Gesamtcholesterin stieg sowohl 3 als auch 6 h.n.F. an, während die Cholesterinester 3 h.n.F. minimal absanken, 6 h.n.F. aber wieder eine ansteigende Tendenz aufwiesen.

Fall 7:

Bei der 66 jährigen Patientin (asthenischer Typ) handelte es sich um einen Diabetes mellitus leichteren Grades. Die Blutzuckerwerte lagen zwischen

96 - 244 mg% und die Harnzuckerausscheidung betrug 0,6 g.

Der RR schwankte zwischen 180/110 und 210/130.

Am Augenhintergrund fanden sich enge Arterien, ein fundus tabularis, keine Blutungen, keine Degenerationsherde.

Bei unserem Leerversuch erhielten wir folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	137	4,18	8,99	5,48	1150	354	263
b)	243	1,89	4,06	4,11	1100	354	263
c)	298	2,98	7,15	7,15	1100	372	290

Beim Blutzucker konnten wir sowohl 3 als auch 6 h.n.F. eine steigende Tendenz beobachten.

Das Aceton und die Acetessigsäure fielen 3 h.n.F. ziemlich ab, stiegen aber 6 h.n.F. wieder etwas an. Die β -Oxybuttersäure fiel ebenfalls 3 h.n.F. ab, erreichte aber 6 h.n.F. einen viel höheren Wert, wobei dieser den Nüchternwert weit übertraf.

Die Gesamtfette dagegen zeigten 3 h.n.F. einen leichten Anstieg, den sie auch 6 h.n.F. noch beibehielten. Die Cholesterinwerte verhielten sich auch hier wieder parallel zueinander, indem sie beide 3 h.n.F. den Ausgangswert beibehielten, 6 h.n.F. aber einen leichten Anstieg zeigten.

Nach dieser Untersuchung erhielt die Patientin bei einer Standardkost von 12 WBE (80 g E, 30 g Fett) zunächst 4 mal 1 Tablette N a d i s a n .

Später gaben wir nur noch 1 Tablette täglich als Erhaltungsdosis. Damit konnten wir den Diabetes gut kompensieren. Die tägliche Zuckerausscheidung schwankte nun zwischen 0 - 3 g, der Blutzucker lag im Tagesprofil zwischen 120 - 160 mg%.

Bei unserer zweiten Untersuchung erhielten wir folgendes:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	121	1,82	3,91	2,81	1200	295	185
b)	165	4,28	9,20	11,94	1200	230	170
c)	131	3,71	7,98	5,37	1000	313	167

3 h.n.F. stieg der Blutzucker an, fiel aber 6 h.n.F. wieder etwas ab.

Bei dieser Untersuchung zeigten das Aceton, die Acetessigsäure und die β -Oxybuttersäure das gleiche Verhalten; sie stiegen alle 3 h.n.F. sehr rasch an, wobei die β -Oxybuttersäure den größten Anstieg aufwies. 6 h.n.F. aber zeigten alle drei wieder einen ziemlichen Abstieg, der besonders bei der β -Oxybuttersäure sehr steil verlief.

Die Gesamtfette dagegen blieben auch 3 h.n.F. auf ihrem Ausgangswert und fielen erst 6 h.n.F. etwas ab. Die Cholesterinwerte verhielten sich nur 3 h.n.F. gleich, indem beide Werte ein Absinken zeigten; während 6 h.n.F. das Gesamtcholesterin wieder erheblich anstieg, fielen die Cholesterinester noch etwas mehr ab als 3 Stunden zuvor.

Fall 8:

Der 50 jährige Patient (pyknischer Typ) erkrankte im Mai 1953 an einem Diabetes mellitus leichteren Grades, den er mit einer Diät gut kompensieren konnte.

Bei unserem Leerversuch erhielten wir folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	168	1,35	2,89	2,15	1050	205	115
b)	214	1,45	3,12	2,41	1100	215	150
c)	141	0,78	1,67	3,41	950	205	120

Der Blutzucker stieg 3 h.n.F. an, fiel aber 6 h.n.F. so weit ab, daß der nun erreichte Wert etwas kleiner als der Ausgangswert war.

Das Aceton und die Acetessigsäure stiegen 3 h.n.F. ebenfalls an, 6 h.n.F. aber war der Wert des Acetons so stark gesunken, daß der nunmehrige Wert weit unter dem des Ausgangswertes lag; die Acetessigsäure sank ebenfalls ab. Die β -Oxybuttersäure dagegen stieg sowohl 3 als auch 6 h.n.F. an.

Die Gesamtfette zeigten 3 h.n.F. einen kleinen Anstieg, fielen aber 6 h.n.F. so weit ab, daß ihr Wert unter den des Nüchternwertes zu liegen kam. Während die Werte des Gesamtcholesterins, abgesehen von einem kleinen Anstieg 3 h.n.F., wieder 6 h.n.F. auf den Ausgangswert zurückgingen, stiegen die Cholesterinester 3 h.n.F. mehr an und waren auch 6 h.n.F. noch höher als der Ausgangswert.

Nach dieser Untersuchung gaben wir dem Patienten zunächst, bei einer Diät von 15 WBE, täglich 4 Tabletten *I n v e n o l*. Da sich unter dieser Behandlung die Blutzuckerwerte besserten, das Tagesprofil lag zwischen 119 - 181 mg%, gingen wir mit den Tabletten auf täglich 3 zurück. Nach 5 Wochen besserten sich die Blutzuckerwerte so, daß wir das *I n v e n o l* ganz absetzen konnten. Der Blutzucker wurde weiter kontrolliert, um dem Patienten eventuell über eine kurze Zeit wieder *I n v e n o l* zu geben.

Unseren zweiten Versuch führten wir eine Woche nach der Behandlung mit *I n v e n o l* durch und erhielten folgendes:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	113	0,79	1,71	0,18	950	240	125
b)	111	2,86	6,16	3,33	1000	260	195
c)	90	1,31	2,82	4,09	1000	240	225

Der Blutzucker zeigte sowohl 3 als auch 6 h.n.F. eine fallende Tendenz.

Das Aceton und die Acetessigsäure stiegen 3 h.n.F. an, wobei die Acetessigsäure besonders hoch emporschnellte. 6 h.n.F. fielen die Werte aber wieder ab. Die β -Oxybuttersäure dagegen stieg sowohl 3 als auch 6 h.n.F. an.

Bei den Gesamtfetten war schon 3 h. n. F. ein Anstieg zu verzeichnen, dessen Wert auch 6 h. n. F. noch der gleiche blieb. Die Cholesterinwerte verhielten sich nicht parallel; während die Gesamtcholesterinwerte 3 h. n. F. anstiegen, 6 h. n. F. aber wieder auf den Ausgangswert zurückgingen, stiegen die Cholesterinesterwerte sowohl 3 als auch 6 h. n. F. stetig an.

Fall 9:

Die 71 jährige Patientin (pyknischer Typ) hat seit 5 Jahren einen mittelschweren Diabetes mellitus, den sie mit Diät relativ gut kompensieren konnte.

Im Nebefund hatte die Patientin einen essentiellen Hypertonus, eine Coronarsklerose mit Myokardschädigung und kardialer Dekompensation, eine ausgeprägte Spondylosis deformans und ein Lungenemphysem.

Bei unserer ersten Untersuchung erhielten wir folgendes:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G. Fette	G. Chol.	Chol. E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	260	1,92	4,12	4,68	1650	320	193
b)	218	1,47	3,15	3,18	1950	305	176
c)	163	2,05	4,40	5,13	1700	354	240

Der Blutzucker nahm sowohl 3 als auch 6 h. n. F. ab.

Das Aceton und die Acetessigsäure fielen 3 h. n. F., stiegen aber 6 h. n. F. wieder an, so daß ihr nunmehr erreichter Wert etwas über dem Ausgangswert lag. Die β -Oxybuttersäure verhielt sich hier genau so wie das Aceton und die Acetessigsäure.

Die Gesamtfette stiegen 3 h. n. F. ziemlich rasch an, fielen aber 6 h. n. F. wieder ab und erreichten so einen Wert, der nur etwas höher als der Ausgangswert war. Das Gesamtcholesterin und die Cholesterinester verhielten sich parallel zueinander; sie fielen beide 3 h. n. F. ab und stiegen 6 h. n. F. wieder an, wobei die Cholesterinester rascher anstiegen als die Gesamtcholesterine.

Am nächsten Tag gaben wir der Patientin zunächst täglich 4 Tabletten N a d i s a n . Dabei hatte es zuerst den Anschein, als ob die Patientin nicht ansprechen würde; erst bei längerer Verabreichung der Tabletten gingen die Urinzuckerwerte zurück, so daß wir das N a d i s a n auf 2 mal eine Tablette reduzierten.

Bei der Entlassung gaben wir bei 12 WBE (80 g EW, 30 g Fett) früh und mittags je eine Tablette N a d i s a n . Unter dieser Behandlung konnte der Diabetes gut eingestellt werden. Die täglichen Zuckerausscheidungen schwankten nun zwischen 5 - 16 g, der Blutzucker lag im Tagesprofil zwischen 160 - 260 mg%.

Eine Woche nach Verabreichung führten wir unsere zweite Untersuchung durch und erhielten folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	195	1,61	3,47	4,64	1450	263	190
b)	176	3,15	6,76	5,21	1550	319	172
c)	110	2,88	6,18	9,38	1600	350	180

Der Blutzucker fiel sowohl 3 als auch 6 h.n.F. stetig ab.

Das Aceton und die Acetessigsäure verhielten sich hier nur 3 h.n.F. gleich, indem sie beide rasch anstiegen; 6 h.n.F. fiel das Aceton wieder etwas ab, während die Acetessigsäure fast gleich blieb. Die β -Oxybuttersäure stieg 3 und 6 h.n.F. sehr rasch an.

Die Gesamtfette zeigten sowohl 3 als auch 6 h.n.F. eine steigende Tendenz, ebenso die Gesamtcholesterinwerte. Die Cholesterinester dagegen fielen 3 h.n.F. etwas ab und stiegen 6 h.n.F. wieder ein wenig an, wobei aber der erreichte Wert unter den des Ausgangswertes zu liegen kam.

Bei den nun folgenden zwei Fällen war es uns nicht möglich, einen Leerversuch durchzuführen.

Fall 10:

Bei der 68 jährigen Patientin (pyknischer Typ) handelte es sich um einen Diabetes mellitus mittleren Grades (Aceton war leicht positiv) mit schweren arteriosklerotischen Veränderungen, vor allem der Beinarterien und der Bauchaorta.

Das linke Bein wurde bereits wegen einer diabetischen Gangrän amputiert, außerdem hatte die Patientin einen noch nicht fixierten Hypertonus mit Myokardschädigung. RR 250/105.

Am Augenhintergrund fanden sich Silberdrahtarterien und deutliche Kreuzungszeichen.

Wir gaben der Patientin bei 12 WBE (80 g EW, 30 g Fett) täglich 4 Tabletten N a d i s a n . Da die Patientin auf N a d i s a n gut ansprach, konnten wir es auf täglich 1 Tablette reduzieren. So konnte der Diabetes gut eingestellt werden.

Eine Woche nach Verabreichung der Tabletten führten wir unsere Untersuchungen durch und erhielten folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G. Fette	G. Chol.	Chol. E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	190	6,85	14,71	12,61	1750	340	226
b)	226	7,56	16,25	12,62	1850	319	230
c)	194	6,74	14,48	22,82	1750	335	275

Der Blutzucker zeigte 3 h. n. F. einen Anstieg, ging aber 6 h. n. F. wieder fast bis zum Ausgangswert zurück.

Das Aceton und die Acetessigsäure stiegen beide 3 h. n. F. an, waren aber 6 h. n. F. etwas niedriger als der Nüchternwert. Die β -Oxybuttersäure dagegen hatte 3 h. n. F. immer noch den Ausgangswert und stieg 6 h. n. F. fast um das Doppelte an.

Die Gesamtfette zeigten 3 h. n. F. einen raschen Anstieg, der aber 6 h. n. F. wieder bis zum Ausgangswert abgesunken war. Während das Gesamtcholesterin 3 h. n. F. etwas absank, stiegen die Cholesterinester etwas an; 6 h. n. F. aber stiegen sowohl die Gesamtcholesterin- als auch die Cholesterinester an.

Fall 11:

Hier handelte es sich um eine 60 jährige Patientin (asthenischer Typ), bei der ein Diabetes im Sommer 1955 zum erstenmal auftrat; der Diabetes konnte durch Diät relativ gut kompensiert werden. Bei der Aufnahme in die Klinik war die Patientin in einem reduzierten EZ und AZ.

Der Blutzucker betrug bei 16 WBE ohne Insulin bis zu 300 mg%, der Harnzucker 40 - 60 g.

RR war 210/100.

Bei einer gleichbleibenden Diät von 16 WBE gaben wir täglich 4 mal 1 Tablette N a d i s a n . Eine Woche nach der Therapie mit den Tabletten führten wir unsere Untersuchung durch und erhielten folgende Ergebnisse:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	210	2,08	4,47	3,45	950	245	185
b)	178	5,06	10,88	3,65	1100	280	165
c)	142	2,23	5,428	4,91	1250	255	175

Der Blutzucker war sowohl 3 als auch 6 h.n.F. abgesunken.

Das Aceton und die Acetessigsäure übertrafen ihre Ausgangswerte um mehr als das Doppelte, dagegen waren sie 6 h.n.F. wieder so abgesunken, daß sie nunmehr nur noch etwas höher als der Ausgangswert waren. Die β -Oxybuttersäure stieg 3 h.n.F. und auch 6 h.n.F. an.

Auch die Gesamtfette wiesen 3 und 6 h.n.F. eine steigende Tendenz auf. Während das Gesamtcholesterin 3 h.n.F. anstieg, zeigten die Cholesterinester einen Abfall; 6 h.n.F. dagegen waren die ersteren etwas abgesunken und die Cholesterinester angestiegen.

Nun kommen 4 Patienten, die wir mit R a s t i n o n behandelt haben; davon sprach eine Patientin auf die Tabletten nicht an. (s. Fall 5).

Fall A:

Bei dieser Patientin konnten wir beide Untersuchungen durchführen.

Im März 1956 wurde bei der 51 jährigen Patientin (pyknischer Typ) erstmals

Zucker im Urin festgestellt.

Eine diätätische Einstellung mißlang. Der Nüchternblutzucker lag im Bereich der Norm, die Werte stiegen erst im Laufe des Tages auf 392 mg% an.

Bei einer Standardkost von 12 WBE betrug die Zuckerausscheidung 35 g pro die. (Ohne Behandlung.)

Wir gaben der Patientin zuerst täglich 3, dann 4 Tabletten R a s t i n o n .

Während dieser Therapie ging die Zuckerausscheidung bis auf 10 g pro die zurück; manchmal war überhaupt keine Zuckerausscheidung nachzuweisen.

Die Tagesprofile wiesen während der vier Wochen, in denen wir die Patientin beobachten konnten, als höchsten Wert nie mehr als 210 mg% auf; teilweise lagen die Tagesprofile in als normal zu bezeichnenden Grenzen. Die Einstellung mit täglich 3 Tabletten R a s t i n o n schien optimal zu sein.

Bei unserer ersten Untersuchung (ohne Tabletten) erhielten wir folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	123	2,07	4,44	6,18	1200	354	275
b)	216	2,27	4,89	7,45	1350	363	319
c)	129	3,65	7,84	6,65	1200	335	285

Der Blutzucker stieg 3 h.n.F. ziemlich steil an und lag 6 h.n.F. noch etwas über dem Ausgangswert.

Das Aceton und die Acetessigsäure zeigten sowohl 3 als auch 6 h.n.F. eine steigende Tendenz. Die β -Oxybuttersäure dagegen stieg nur 3 h.n.F. an, sank dann aber 6 h.n.F. wieder etwas ab, wobei der nunmehrige Wert über dem Ausgangswert lag.

Die Gesamtfette stiegen 3 h.n.F. ziemlich steil an; 6 h.n.F. aber waren sie wieder bis zum Ausgangspunkt abgesunken. Die Werte des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester verhielten sich hier wieder parallel, indem sie beide 3 h.n.F. anstiegen und 6 h.n.F. wieder abfielen, wobei

das Gesamtcholesterin etwas kleiner als der Ausgangswert war.

Bei unserer zweiten Untersuchung, ca. eine Woche nach Behandlung mit **R a s t i n o n**, erhielten wir folgende Ergebnisse:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	144	1,87	4,03	6,20	1250	300	145
b)	174	4,37	9,39	9,09	1350	340	240
c)	105	3,03	6,59	5,80	1250	350	230

Hier stieg der Blutzucker 3 h.n.F. ebenfalls etwas an, sank aber 6 h.n.F. so, daß sein Wert nun unter dem des Nüchternblutzuckers lag.

Sowohl das Aceton als auch die Acetessig- und β -Oxybuttersäure stiegen alle 3 h.n.F. ziemlich stark an, wobei die Acetessigsäure am steilsten nach oben kletterte; 6 h.n.F. dagegen waren alle wieder abgesunken; die β -Oxybuttersäure war sogar abgesunken, daß ihr Wert nun niedriger als der Ausgangswert war.

Die Gesamtfette stiegen ebenso wie das Gesamtcholesterin und die Cholesterinester 3 h.n.F. an, 6 h.n.F. dagegen sanken nur die Gesamtfette so weit ab, daß sie wieder auf gleicher Höhe mit dem Ausgangswert zu liegen kamen, während das Gesamtcholesterin 6 h.n.F. noch etwas mehr angestiegen war und die Cholesterinester 6 h.n.F. noch immer höher als der Ausgangswert waren.

Bei den nun folgenden Patienten mußten wir aus bestimmten Gründen auf den Leerversuch verzichten.

Fall B:

Der 22 jährige Patient (asthenischer Typ) erkrankte im Juni 1955 an einem mittelschweren Diabetes mellitus.

Vor der Behandlung lagen die Blutzuckerwerte zwischen 210 - 324 mg%.

Wir gaben täglich 3 mal 2 Tabletten **R a s t i n o n** bei einer Standardkost von 18 WBE (80 g EW, 50 g Fett). Während dieser Behandlung war der ausgeschiedene Harnzucker äusserst gering, und die tägliche Menge betrug bei

Belastungen höchstens bis zu 4 g. Die Tagesprofile waren als sehr günstig zu bezeichnen, der tiefste Wert lag bei 91 mg% und der höchste bei 185 mg%.

Sowohl die Erhöhung der Standardkost auf 20 WBE als auch eine Reduktion des R a s t i n o n war nicht möglich, da es sofort zu einer deutlichen Erhöhung der Untersuchungswerte kam.

Eine Woche nach der Behandlung mit R a s t i n o n führten wir unsere Untersuchung durch und erhielten folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	94	2,09	4,51	3,89	950	155	109
b)	105	2,48	5,34	7,92	1150	160	90
c)	60	1,83	3,92	6,81	1000	216	140

Der Blutzucker stieg 3 h.n.F. etwas an, lag aber 6 h.n.F. weit unter dem Ausgangswert.

Das Aceton, die Acetessigsäure und die β -Oxybuttersäure stiegen alle 3 h.n.F. mehr oder weniger steil an, zeigten aber 6 h.n.F. wieder einen Wert, der bei dem Aceton und der Acetessigsäure etwas unter dem Ausgangswert lag, während die β -Oxybuttersäure 6 h.n.F. noch höher als der Ausgangswert war.

Die Gesamtfette und das G.Chol. zeigten sowohl 3 als auch 6 h.n.F. eine steigende Tendenz. Die Cholesterinester dagegen fielen 3 h.n.F. sehr stark ab, stiegen aber 6 h.n.F. so hoch an, daß sie nun höher als ihr Ausgangswert waren.

Fall C:

Der 61 jährige Patient (asthenischer Typ) hat seit 1949 einen Diabetes mellitus leichteren Grades, den er nur mit Diät relativ gut kompensiert hatte. RR 145/90.

Die Harnzuckerausscheidung vor Behandlung mit R a s t i n o n war 62,6 g. Das Blutzuckertagesprofil ergab Schwankungen von 188 - 345 mg%.

Wir gaben täglich 2 Tabletten *R a s t i n o n*. Die Wirkung der Tabletten setzte erst nach ca. 2 Wochen ein. Die Blutzuckerwerte stiegen nie über 211 mg% und die Harnzuckerausscheidung war negativ.

Bei unserer Untersuchung erhielten wir folgende Werte:

	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
a)	137	1,34	2,88	2,76	1050	395	235
b)	95	1,64	3,52	2,63	1100	385	215
c)	103	2,35	5,06	3,37	1050	350	160

Der Blutzucker zeigte 3 h.n.F. eine erhebliche Senkung, schnellte aber 6 h.n.F. wieder etwas hoch.

Das Aceton und die Acetessigsäure stiegen sowohl 3 als auch 6 h.n.F. stark an und erreichten 6 h.n.F. Werte, die doppelt so hoch wie die Ausgangswerte waren. Auch die β -Oxybuttersäure zeigte, nachdem sie 3 h.n.F. minimal abgesunken war, 6 h.n.F. einen erheblichen Anstieg.

Anders war es mit den Gesamtfetten; diese wiesen nur 3 h.n.F. einen höheren Wert auf, der aber 6 h.n.F. wieder auf den Ausgangswert absank. Die Gesamtcholesterine und Cholesterinesterwerte dagegen hatten sowohl 3 als auch 6 h.n.F. eine fallende Tendenz.

EIGENE BEOBACHTUNGEN UND DISKUSSION

Um einen besseren Überblick über die einzelnen Fälle zu erhalten, wurden sie in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Die negativen⁺⁾ Fälle (Fall 1 - 5)

Gruppe 2: Die positiven⁺⁺⁾ Fälle

a) Fall 6 - 9 (vor und nach der Behandlung mit N a d i s a n
bzw. I n v e n o l)

b) Fall 10 - 11 (nach der Behandlung mit N a d i s a n)

c) Fall A - C (nach der Behandlung mit R a s t i n o n)

Die Patientinnen der Gruppe 1 zeigten alle nach Einnahme der Tabletten einen mehr oder weniger steilen Anstieg oder eine so große Schwankungsbreite des Blutzuckers, daß die Behandlung mit den S u l f o n y l - h a r n s t o f f d e r i v a t e n wieder abgebrochen werden mußte(s. Tabelle Anhang). Besonders krass war die Reaktion auf N a d i s a n bei der ersten Patientin (Fall 1), wo außer den hohen Blutzuckerwerten auch Aceton im Harn auftrat.

Als wir bei einer Patientin eine Kombination von N a d i s a n und I n s u l i n versuchten, erhielten wir statt der erhofften Senkung der Blutzuckerwerte einen erneuten Anstieg.

Auch in Fall 2 und 3 beobachteten wir eine wesentliche Zunahme der Acetonkörper nach der Behandlung mit N a d i s a n , ebenso auch ein Ansteigen der Gesamtfette (= G.F.), des Gesamtcholesterins (= G.C.), während die Cholesterinester etwas absanken.

Ein Grund für diese negative Reaktion auf die oralen Antidiabetika dürfte wohl einmal in dem jugendlichen Alter der ersten beiden Patientinnen

+) Patienten, die auf die oralen Antidiabetika nicht ansprachen.

++) Patienten, die auf die oralen Antidiabetika ansprachen.

und andererseits in der Vorbehandlung der anderen Kranken mit I n s u - l i n zu sehen sein. Das erstere wäre demnach nur eine Bestätigung der Untersuchungen von BERTRAM (2), nach denen ja BZ 55 bei jugendlichen Diabetikern wirkungslos sein soll.

Bei Gruppe 2 sahen wir nach der Einnahme der Tabletten im Gegensatz zu Gruppe 1 verhältnismäßig sehr niedrige Blutzuckerwerte. Anders war es mit den Ketonkörpern, die fast jedesmal eine mehr oder weniger deutliche Erhöhung erkennen ließen.

Minimale Schwankungen von 0,8 - 1,0 wurden nicht gewertet, da sie noch im Bereich der Fehlergrenze lagen.

Ferner zeigte sich, daß nach Behandlung mit Tabletten bei den Ketonkörpern der dritte Wert, d.h. der Wert 6 h.n.F. oft um das Doppelte oder Dreifache des Ausgangswertes anstieg. Diese Anstiege traten besonders bei denjenigen Patienten auf, bei denen schon vor der Behandlung mit den oralen Antidiabetika höhere Ketonkörperwerte vorhanden waren (Fall 7, 9).

Wie bekannt, entsteht im diabetischen Organismus durch Störungen im Kohlenhydratabbau ein Mangel an Oxalessigsäure; dadurch wird "aktives Acetat", das vom intermediären Abbau der Fette stammt, angestaut. Folge der Acetatanstauung ist eine Rückkondensation zu Acetessigsäure und dadurch wiederum eine Steigerung der Cholesterinsynthese. Bei allen Zuständen, die zu einer vermehrten Entstehung von Acetessigsäure Anlaß geben, findet man eine gleichzeitige Anhäufung von β -Oxybuttersäure. Dieses gemeinsame Ansteigen von Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure konnten wir auch bei unseren Untersuchungen beobachten. Nach Einnahme der Tabletten (N a d i s a n bzw. R a s t i n o n) stiegen fast in allen Fällen 3 h.n.F. die Acetessigsäure und die β -Oxybuttersäure gemeinsam an (Fall 7, 8, 9, A, B, C).

Bei den mit R a s t i n o n behandelten Patienten waren die Werte der Ketonkörper 6 h.n.F. immer höher als der Ausgangswert (Fall A, B, C).

Bei Betrachtung dieser Werte ergaben sich folgende Fragen: Woher stammen die hohen Ketonkörperwerte, die nach der Fettbelastung auftraten? Kommen sie dadurch zustande, daß das zugeführte Fett nicht richtig aufgespalten und verwertet werden konnte?

Beim Diabetiker führt ja der gestörte Kohlenhydratstoffwechsel zu einer Störung im Fettabbau: die Fette werden nur bis zu den Ketonkörpern abgebaut. Diese Entgleisung im intermediären Stoffwechsel wird durch *Insulinalgaben* unterbunden. Würden nun die *Sulfonylharnstoffderivate* die *Insulinwirkung* unterstützen, dann müßten nach Einnahme der Tabletten nicht nur die Blutzuckerwerte, sondern auch die Fettstoffwechselprodukte sinken. Das konnten wir aber bei den von uns durchgeführten Untersuchungen nicht feststellen, ja man hat eher den Eindruck, daß gerade das Gegenteil eintrat: Bei einigen unserer Patienten trat nämlich nach Gaben von *Nadisan* bzw. *Rastionon* eine Vermehrung der Acetonkörper auf (Fall 2, 7, 8, 9, A).

Daraus könnte man schließen, daß die *Sulfonylharnstoffderivate* also nicht insulinverstärkend wirken. Die hohen Werte der Fettstoffwechselprodukte könnten aber auch durch eine vermehrte *Transportlipämie* bedingt sein.

Eine vermehrte Transportlipämie ist die Folge einer überschüssigen Fettmobilisierung aus den Depots. Sie kommt meistens bei einer vermehrten Fettverbrennung vor, wie das ja beim schlecht eingestellten Diabetes mellitus der Fall ist.

Auch die Gesamtfette zeigten (Fall 5, 6, 8, 9, 11), abgesehen von ihren beim Diabetes sowieso schon hohen Werten, eine steigende Tendenz, die bei den mit *Insulin* behandelten Patienten nicht in diesem Maße vorhanden war.

Wie schon erwähnt, kann die Acetessigsäure auch ohne Aktivierung in vollem Umfange als Substrat der Cholesterinsynthese dienen. Da dieser Prozeß fast keiner zusätzlichen Aktivierung durch Coenzym A bedarf und im diabetischen Organismus sowieso vermehrt Acetessigsäure vorhanden ist, wird die Lipidsynthese auf Kosten der Fettsäureproduktion in Richtung der Cholesterinbildung abgelenkt. *Insulin* vermag diese Fehlsteuerung zu korrigieren und die Cholesterinsynthese zu Gunsten vermehrten Fettsäureaufbaus zurückzudrängen, indem es den Hydrierungsgrad der Coenzyme und die Bildung energiereicher Verbindungen (aktiver Fettsäuren) intensiviert.

Würden nun die *Sulfonylharnstoffderivate* nach Art des

I n s u l i n wirken, dann hätten die Cholesterinwerte bei den mit ihnen behandelten Patienten sinken oder zum mindesten niedriger sein müssen. Das kam aber bei den von uns durchgeführten Untersuchungen nicht zum Ausdruck, in vier Fällen zeigten die Werte noch 6 h.n.F. eine steigende Tendenz. Dieses Ergebnis ist für diese Kranken natürlich sehr ungünstig, da je eine gesteigerte Cholesterinsynthese atheromatöse und sklerotische Prozesse an den Gefäßen und Organen begünstigt. Bei einem vermehrten Cholesterinangebot werden aber auch die sich vom Cholesterin ableitenden Hormone der NNR in größerem Umfange gebildet, die dann durch ihre glukoneogenetische Wirkung einen sehr schlechten Einfluß auf das Stoffwechselgeschehen dieser Kranken haben.

Leider können unsere Ergebnisse nur als eine kleine Momentaufnahme gewertet werden. Um eine endgültige Aussage über den Einfluß der S u l - f o n y l h a r n s t o f f d e r i v a t e auf den diabetischen Fettstoffwechsel machen zu können, müßte die Zahl der untersuchten Kranken um ein Vielfaches größer gewesen sein.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird über vergleichende Untersuchungen von *I n s u l i n* und *S u l f o n y l h a r n s t o f f d e r i v a t e n* und deren Wirkung auf den Fettstoffwechsel bei Diabeteskranken, nach einer Fettbelastung, berichtet.

Anfangs wird über BZ 55 und D 860 berichtet, dann folgen einige Sätze über die Fettresorption und über den Fettstoffwechsel beim Diabetiker.

Untersucht wurden 11 Frauen und drei Männer im Alter von 18 bis 71 Jahren. Der Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes lag zwischen einem Alter von 13 bis 61 Jahren. Die Dauer des Diabetes schwankte vor unseren Untersuchungen zwischen vier Wochen und dreizehn Jahren. Mit *I n s u l i n* vorbehandelt waren sechs Patienten, die anderen Kranken hatten ihren Diabetes vorher mit Diät einigermaßen kompensieren können.

Bis auf die ersten fünf Patienten ließen sich alle Kranken gut auf *N a d i s a n* bzw. *I n v e n o l* und *R a s t i n o n* einstellen.

Während der Behandlung mit *S u l f o n y l h a r n s t o f f d e r i v a t e n* konnten wir nach einer Fettbelastung (50 g Fett und eine Semmel) folgendes beobachten:

Der Blutzucker war, bis auf die erwähnten fünf Ausnahmen, bei allen Patienten sehr gesunken, dafür erhielten wir aber eine Zunahme sowohl der Ketonkörper als auch der Gesamtfette und des Cholesterins. Diese Zunahme trat bei denjenigen Patienten besonders deutlich in Erscheinung, bei denen wir schon vor der Behandlung hohe Werte der oben angeführten Substanzen beobachten konnten.

Anders war es bei den mit *I n s u l i n* behandelten Kranken. Hier zeigten die Werte, nach der Fettbelastung, einen nicht so steilen Anstieg.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß unter der Behandlung mit den oralen Antidiabetika die Werte der Ketonkörper, der Gesamtfette und des

Cholesterins in einem größeren Streuungsbereich lagen als die Werte der gleichen Substanzen vor der Behandlung und bei den mit *I n s u l i n* behandelten Diabetikern, bei denen sie sich mehr um einen Mittelwert gruppierten.

Obwohl es nach den erhaltenen Ergebnissen den Anschein hat, als ob die *S u l f o n y l h a r n s t o f f d e r i v a t e* eine latent vorhandene Acidoseneigung einzelner Patienten begünstige, kann das durch die vorliegende Arbeit nicht bewiesen werden, da die Zahl der untersuchten Kranken zu klein war.

T a b e l l e : G r u p p e 1

Fall	Blutz.	Aceton	Acet- essigs.	β -Oxy- butters.	G.Fette	G.Chol.	Chol.E.
	in mg'	in mg%	in mg%	in mg%	in mg	in mg%	in mg%
1. ^{+) a)}	206	2,82	6,06	6,76	1250	320	190
b)	429	5,58	11,10	13,73	1650	450	185
c)	328	4,91	10,55	6,30	1300	320	180
2.	142	1,44	3,09	3,77	750	230	140
	120	1,95	4,20	3,52	850	205	115
	104	1,56	3,41	3,05	750	210	140
2. [^]	149	2,38	5,12	4,19	800	200	117
	181	2,84	6,10	5,05	850	244	125
	92	2,48	5,33	4,93	800	244	162
3.	247	1,18	2,53	4,36	1300	280	215
	238	1,20	2,59	2,85	1450	315	205
	238	1,42	3,05	3,49	1400	360	260
3. [^]	216	1,99	4,27	3,97	1100	225	130
	229	0,90	1,93	3,59	1400	255	175
	210	1,21	2,60	5,61	1200	350	185
4.	253	1,94	4,18	5,37	1250	235	180
	289	1,79	3,85	3,01	1300	325	284
	406	1,23	4,01	2,65	1250	315	240
5.	180	1,30	2,80	3,94	1200	360	185
	213	2,08	4,47	4,55	1250	380	225
	144	1,30	2,80	2,18	1300	360	225

^{+) a)}

= Nüchternwerte

b) = Werte 3 Std. nach Fettbelastung

c) = Werte 6 Std. nach Fettbelastung

1; 2 etc. = Werte vor der Behandlung mit einem oralen Antidiabetikum

2. [^]; 3. [^] etc. = Werte nach der Behandlung mit einem oralen Antidiabetikum

Tabelle: Gruppe 2

Fall	Blutz. in mg	Aceton in mg%	Acet- essigs. in mg%	β-Oxy- butter. in mg%	G.Fette in mg	G.Chol. in mg%	Chol.E. in mg%
6.	274	1,28	2,75	2,77	1050	390	155
	260	1,54	3,32	2,89	1100	275	215
	201	1,44	3,09	4,27	1050	290	205
6.'	109	1,09	2,35	5,17	1050	200	157
	175	1,20	2,57	3,42	1050	205	155
	104	1,30	2,79	3,92	1100	220	170
7.	137	4,18	8,99	5,48	1150	354	263
	243	1,89	4,06	4,11	1100	354	263
	298	2,89	7,15	7,15	1100	372	290
7.'	121	1,82	3,91	2,81	1200	295	185
	165	4,28	9,20	11,94	1200	230	170
	131	3,71	7,98	5,37	1000	313	167
8.	168	1,35	2,89	2,15	1050	205	115
	214	1,45	3,12	2,41	1100	215	150
	141	0,78	1,67	3,41	950	205	120
8.'	113	0,79	1,71	0,18	950	240	125
	111	2,86	6,16	3,33	1000	260	195
	90	1,31	2,82	4,09	1000	240	225
9.	260	1,92	4,12	4,86	1650	320	193
	218	1,47	3,15	3,18	1950	305	176
	163	2,05	4,40	5,13	1700	354	240
9.'	195	1,61	3,47	4,64	1450	263	190
	176	3,15	6,76	5,21	1550	319	172
	110	2,88	6,18	9,31	1600	350	180

T a b e l l e : G r u p p e 2

Fall	Blutz. in mg	Aceton in mg%	Acet- essigs. in mg%	β -Oxy- butters. in mg%	G.Fette in mg	G.Chol. in mg%	Chol.E. in mg%
10.	190	6,85	14,71	12,61	1750	340	226
	226	7,56	16,25	12,62	1850	319	230
	194	6,74	14,48	22,82	1750	335	275
11.	210	2,08	4,47	3,45	950	245	175
	178	5,06	10,88	3,65	1100	280	165
	142	2,23	5,42	4,91	1250	255	175
A.	123	2,07	4,44	6,18	1200	354	275
	216	2,27	4,89	7,45	1350	363	319
	129	3,65	7,84	6,65	1200	335	285
A.	144	1,87	4,03	6,20	1250	300	145
	174	4,37	9,39	9,09	1350	340	240
	105	3,03	6,59	5,80	1250	350	230
B.	94	2,09	4,51	3,89	950	155	109
	105	2,48	5,34	7,92	1150	160	90
	60	1,83	3,92	6,81	1000	216	140
C.	137	1,34	2,88	2,76	1050	395	235
	95	1,64	3,52	2,63	1100	385	215
	103	2,35	5,06	3,37	1050	350	160

T a b e l l e X

Verhalten der Ketonkörper 3 Stunden nach Fettbelastung

1) A c e t o n

Zahl der Fälle

	Anstieg	Keine Veränderung	Abfall
ohne Behandlung	5	1	3
Nadisan	7	0	1
Rastinon	4	0	0
Gesamt.	16	1	4

2) A c e t e s s i g s ä u r e

Zahl der Fälle

ohne Behandlung	6	0	3
Nadisan	7	0	1
Rastinon	4	0	0
Gesamt.	17	0	4

3) β -O x y b u t t e r s ä u r e

Zahl der Fälle

ohne Behandlung	3	0	5
Nadisan	4	1	3
Rastinon	3	0	1
Gesamt.	10	1	9

T a b e l l e Y

Verhalten der Fette 3 Stunden nach Fettbelastung

1) G e s a m t f e t t e

Zahl der Fälle

	Anstieg	Keine Veränderung	Abfall
ohne Behandlung	8	0	1
Nadisan	6	2	0
Rastinon	4	0	0
Gesamt:	18	2	1

2) G e s a m t c h o l e s t e r i n

Zahl der Fälle

ohne Behandlung	5	1	3
Nadisan	6	0	2
Rastinon	3	0	1
Gesamt:	14	1	6

3) C h o l e s t e r i n e s t e r

Zahl der Fälle

ohne Behandlung	4	1	4
Nadisan	4	0	4
Rastinon	2	0	2
Gesamt:	10	1	10

Tabelle Z

Überblick-Tabelle:

	a	b	c	a/c ⁺⁾
Aceton	16	1	4	16/4
Acetessigs.	17	0	4	17/4
ß-Oxybutters.	10	1	9	10/9
Gesamtfette	18	2	1	18/1
Ges. Cholest.	14	1	6	14/6
Cholest. Est.	10	1	10	10/10

⁺⁾ a = Anstieg der Substanzen.

b = Gleichbleibender Verlauf der Substanzen.

c = Abfall der Substanzen.

a/c = Verhältnis von An- und Abstieg der Substanzen.

Berechnung der erhaltenen

Werte

Formeln:

$$1. \text{ Mittelwert } \frac{\sum W}{N} ;$$

$$2. \quad \sigma^2 = \frac{\sum W^2}{n-1} - \frac{M_n^2}{n-1} ;$$

$$3. \quad S = \frac{M_1 - M_2}{\frac{\sigma_1^2}{n} + \frac{\sigma_2^2}{n}} ;$$

S = Signifikanzzahl.

A c e t o n Diabetes ohne Therapie

Nüchternwert:

3 Stunden nach Fettbelastung:

1,28	1,6384
1,44	2,0736
1,18	1,3924
1,92	3,6846
4,19	17,5561
1,35	1,8225
2,07	4,2849
2,82	7,9524
<u>1,94</u>	<u>3,7636</u>
18,19	44,1685

1,54	2,3716
1,95	3,8025
1,20	1,4400
1,47	2,1609
1,89	3,5721
1,45	2,1025
2,27	5,1529
5,57	31,0249
<u>1,79</u>	<u>3,2041</u>
19,13	54,8315

$$18,19:9=2,02$$

$$19,13:9=2,12$$

$$M\ 1 = 2,02$$

$$M\ 2 = 2,12$$

$$\sigma_1^2 = \frac{44,1685 - 4,0804 \times 9}{8} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{54,8315 - 4,4944 \times 9}{8} .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{44,1685 - 36,7236}{8} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{54,8315 - 40,4496}{8} .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{7,4449}{8} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{14,3819}{8} .$$

$$\sigma_1^2 = 0,9306 .$$

$$\sigma_2^2 = 1,7977 .$$

$$S = \frac{2,02 - 2,12}{\sqrt{\frac{0,9306}{9} + \frac{1,7977}{9}}} .$$

$$S = \frac{-0,10}{\sqrt{\frac{2,7283}{9}}} .$$

$$S = \frac{-0,10}{0,30} .$$

$$S_{\text{Aceton Diabetes vor Therapie}} = < -1 .$$

A c e t o n
Diabetes Nadisan

Nüchternwert:

1,09	1,1881
2,38	5,6644
1,99	3,9604
1,62	2,6244
1,82	3,3124
0,79	0,6241
2,08	4,3264
<u>6,85</u>	<u>46,9225</u>
18,62	68,6224

$$18,62:8=2,32$$

$$M\ 1 = 2,32$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

1,19	1,4161
2,84	8,0656
0,90	0,8100
3,15	9,9225
4,28	18,3184
2,87	8,2369
5,06	25,6036
<u>7,56</u>	<u>57,1536</u>
27,85	129,5267

$$27,85:8=3,48$$

$$M\ 2 = 3,48$$

$$\tilde{G}_1^2 = \frac{68,6224 - 53824 \times 8}{7} .$$

$$\tilde{G}_2^2 = \frac{129,5267 - 12,1104 \times 8}{7} .$$

$$\tilde{G}_1^2 = \frac{68,6224 - 43,1592}{7} .$$

$$\tilde{G}_2^2 = \frac{129,5267 - 96,8832}{7} .$$

$$\tilde{G}_1^2 = \frac{25,5632}{7} .$$

$$\tilde{G}_2^2 = \frac{32,6435}{7} .$$

$$\tilde{G}_1^2 = 3,6518 .$$

$$\tilde{G}_2^2 = 4,6633 .$$

$$S = \frac{2,32 - 3,48}{\sqrt{\frac{3,6518}{8} + \frac{4,6633}{8}}} .$$

$$S = \frac{-1,16}{\sqrt{\frac{8,3151}{8}}} .$$

$$S = \frac{-1,16}{1,03} .$$

$$\underline{S_{\text{Aceton Diabetes Nadisan}}} = > -1 .$$

A c e t o n
Diabetes Rastinon

Nüchternwert:

1,87 3,4969
1,31 1,7161
1,34 1,7956
2,09 4,3681
6,61 11,3767

6,61:4=1,65

M 1 = 1,65

3 Stunden nach Fettbelastung:

4,37 19,0969
2,08 4,3264
1,64 2,6896
2,48 6,1504
10,57 32,2633

10,57:4=2,64

M 2 = 2,64

$$\tilde{\sigma}_1^2 = \frac{11,3767 - 2,7225 \times 4}{3} .$$

$$\tilde{\sigma}_2^2 = \frac{32,2633 - 6,9696 \times 4}{3} .$$

$$\tilde{\sigma}_1^2 = \frac{11,3767 - 10,8900}{3} .$$

$$\tilde{\sigma}_2^2 = \frac{32,2633 - 27,8784}{3} .$$

$$\tilde{\sigma}_1^2 = \frac{0,4867}{3} .$$

$$\tilde{\sigma}_2^2 = \frac{4,3849}{3} .$$

$$\tilde{\sigma}_1^2 = 0,1622 .$$

$$\tilde{\sigma}_2^2 = 1,4616 .$$

$$S = \frac{1,65 - 2,64}{\sqrt{\frac{0,1622}{4} + \frac{1,4616}{4}}} .$$

$$S = \frac{0,99}{\sqrt{\frac{1,6238}{4}}} .$$

$$S = \frac{0,99}{\sqrt{4,41}} .$$

$$S = \frac{0,99}{0,64}$$

$$S_{\text{Aceton Diabetes Rastinon}} = > - 1 .$$

Acetessigsäure Diabetes vor Therapie

Nüchternwert:		3 Stunden nach Fettbelastung:	
2,75	7,5625	3,32	11,0224
3,09	9,5481	4,19	17,5561
2,53	6,4009	2,59	6,7081
4,12	16,9744	3,15	9,9225
8,99	80,8201	4,06	16,4836
2,89	8,3521	3,12	9,7344
44,44	19,7136	4,89	23,9121
6,06	36,7236	11,97	143,2809
<u>4,18</u>	<u>17,4724</u>	<u>3,85</u>	<u>14,8225</u>
39,05	203,5677	41,14	253,4426
39,05:9=4,33		41,14:9=4,58	
M 1 = 4,33		M 2 = 4,58	

$$\bar{G}_1^2 = \frac{203,5677 - 18,7489 \times 9}{8} \quad . \quad \bar{G}_2^2 = \frac{253,4426 - 20,9764 \times 9}{8} \quad .$$

$$\bar{G}_1^2 = \frac{203,5677 - 168,7401}{8} \quad . \quad \bar{G}_2^2 = \frac{253,4426 - 168,7876}{8} \quad .$$

$$\bar{G}_1^2 = \frac{34,8276}{8} \quad . \quad \bar{G}_2^2 = \frac{84,6550}{8} \quad .$$

$$\bar{G}_1^2 = 4,3534 \quad . \quad \bar{G}_2^2 = 10,5818 \quad .$$

$$S = \frac{4,33 - 4,58}{\sqrt{\frac{4,3534}{9} + \frac{10,5818}{9}}} \quad . \quad S = \frac{-0,25}{\sqrt{1,65}} \quad .$$

$$S = \frac{-0,25}{\sqrt{\frac{14,9352}{9}}} \quad . \quad S = \frac{-0,25}{1,29} \quad .$$

$$S_{\text{Acetessigsäure vor Therapie}} = < -1.$$

A c e t e s s i g s ä u r e
Diabetes Nadisan

Nüchternwert:

3 Stunden nach Fettbelastung:

2,35	5,5225
5,12	26,2144
4,27	18,2329
3,47	15,2881
3,91	12,0409
1,71	2,9241
4,47	19,9809
14,71	216,5879
40,01	316,7917

2,57	6,6049
6,10	37,2100
1,93	3,7249
6,76	45,6976
9,20	84,6400
6,16	37,9456
10,88	118,3744
16,25	264,0625
59,85	598,2599

40,01:8=5,00

59,85:8=7,48

M 1 = 5,00

M 2 = 7,48

$$\bar{\sigma}_1^2 = \frac{316,7907 - 25 \times 8}{7} \quad .$$

$$\bar{\sigma}_2^2 = \frac{598,2599 - 55,9504 \times 8}{7} \quad .$$

$$\bar{\sigma}_1^2 = \frac{316,7907 - 200}{7} \quad .$$

$$\bar{\sigma}_2^2 = \frac{598,2599 - 447,6032}{7} \quad .$$

$$\bar{\sigma}_1^2 = \frac{116,7917}{7} \quad .$$

$$\bar{\sigma}_2^2 = \frac{150,6567}{7} \quad .$$

$$\bar{\sigma}_1^2 = 16,6845 \quad .$$

$$\bar{\sigma}_2^2 = 21,5223 \quad .$$

$$S = \frac{500 - 7,48}{\sqrt{\frac{16,6845}{8} + \frac{21,5223}{8}}} \quad .$$

$$S = \frac{-2,48}{\sqrt{4,77}} \quad .$$

$$S = \frac{-2,48}{\sqrt{\frac{38,2067}{8}}} \quad .$$

$$S = \frac{-2,48}{2,18} \quad .$$

$$S_{\text{Acetessigsäure Diabetes Nadisan}} = > -1 \quad .$$

Acetessigsäure
Diabetes Rastinon

Nüchternwert:

4,03	16,2409
2,80	7,8400
2,88	8,2944
<u>4,51</u>	<u>20,3401</u>
14,22	52,7154

14,22:4=3,55

M 1 = 3,55

3 Stunden nach Fettbelastung:

9,39	88,1721
4,47	19,9809
3,52	12,3904
<u>5,34</u>	<u>28,5156</u>
22,72	149,0590

22,72:4=5,68

M 2 = 5,68

$$\bar{\sigma}_1^2 = \frac{52,7154 - 12,6025 \times 4}{3}$$

$$\bar{\sigma}_2^2 = \frac{149,1590 - 32,2624 \times 4}{3}$$

$$\bar{\sigma}_1^2 = \frac{52,7154 - 50,4100}{3}$$

$$\bar{\sigma}_2^2 = \frac{149,1590 - 129,0496}{3}$$

$$\bar{\sigma}_1^2 = \frac{2,3054}{3}$$

$$\bar{\sigma}_2^2 = \frac{20,0094}{3}$$

$$\bar{\sigma}_1^2 = 0,7684$$

$$\bar{\sigma}_2^2 = 6,6698$$

$$S = \frac{3,55 - 5,68}{\sqrt{\frac{0,7684}{4} + \frac{6,6698}{4}}}$$

$$S = \frac{-2,13}{\sqrt{\frac{7,4382}{4}}}$$

$$S = \frac{-2,13}{\sqrt{1,85}}$$

$$S = \frac{-2,13}{1,36}$$

S Acetessigsäure Diabetes Rastinon = > -1.

β - Oxybuttersäure
Diabetes vor Therapie

Nüchternwert:

2,77	7,6729
3,77	14,2129
4,36	19,0096
4,68	21,9024
5,48	30,0304
2,15	4,6225
6,18	38,1924
6,76	45,6976
<u>5,38</u>	<u>28,9444</u>
41,53	210,2851

$$41,53:9 = 4,61$$

$$M\ 1 = 4,61$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

2,89	8,3521
3,52	12,3904
2,85	8,1225
3,18	10,1124
4,11	16,8921
2,41	5,8081
7,45	188,5129
3,01	9,0601
<u>13,73</u>	<u>55,5025</u>
43,15	314,7531

$$43,15:9 = 4,79$$

$$M\ 2 = 4,79$$

$$\sigma_1^2 = \frac{210,2851 - 21,2521 \times 9}{8} \quad .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{314,7531 - 22,9441 \times 9}{8} \quad .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{210,2851 - 191,2689}{8} \quad .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{314,7531 - 206,4969}{8} \quad .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{19,0162}{8} \quad .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{108,2562}{8} \quad .$$

$$\sigma_1^2 = 23770 \quad .$$

$$\sigma_2^2 = 13,5320 \quad .$$

$$S = \frac{4,61 - 4,79}{\sqrt{\frac{2,3772}{9} + \frac{13,5322}{9}}} \quad .$$

$$S = \frac{-0,18}{\sqrt{1,76}} \quad .$$

$$S = \frac{-0,18}{\sqrt{\frac{15,9094}{9}}} \quad .$$

$$S = \frac{-0,18}{1,33} \quad .$$

$$S_{\beta - \text{Oxybuttersäure Diabetes vor Therapie}} = < -1.$$

β - Oxybuttersäure
Diabetes Nadisan

Nüchternwert:

5,17	26,7289
4,19	17,5561
3,97	15,7609
4,65	21,6225
2,81	7,8961
0,18	0,0324
3,95	15,6025
<u>12,61</u>	<u>159,0121</u>
37,53	264,2215

$$37,53:8 = 4,69$$

$$M\ 1 = 4,69$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

3,42	11,6964
5,06	25,6063
3,59	12,8881
5,21	27,1441
11,94	143,1136
3,34	11,1556
12,62	159,2644
<u>3,56</u>	<u>13,3225</u>
48,74	404,1910

$$48,74:8 = 6,09$$

$$M\ 2 = 6,09$$

$$\sigma_1^2 = \frac{264,2215 - 219961 \times 8}{7} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{404,1910 - 37,0881 \times 8}{7} .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{264,2215 - 175,9688}{7} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{404,1910 - 296,7048}{7} .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{88,2527}{7} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{107,4862}{7} .$$

$$\sigma_1^2 = 12,6075 .$$

$$\sigma_1^2 = 15,3551 .$$

$$S = \frac{4,69 - 6,09}{\sqrt{\frac{12,6075}{8} + \frac{15,3551}{8}}} .$$

$$S = \frac{-1,40}{\sqrt{3,49}} .$$

$$S = \frac{-1,40}{\sqrt{\frac{27,9626}{8}}} .$$

$$S = \frac{-1,40}{1,87} .$$

$$S_{\beta - \text{Oxybuttersäure Diabetes Nadisan}} = < -1 .$$

β - Oxybuttersäure
Diabetes Rastinon

Nüchternwert:

6,20	38,4400
3,49	15,5236
2,77	7,6729
<u>3,89</u>	<u>15,1321</u>
16,80	76,7686

$$16,80:4 = 4,20$$

$$M\ 1 = 4,20$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

9,09	82,6281
4,55	20,7025
2,36	6,9169
<u>7,92</u>	<u>62,7264</u>
24,19	172,9739

$$24,19:4 = 6,05$$

$$M\ 2 = 6,05$$

$$\sigma_1^2 = \frac{76,7686 - 17,6400 \times 4}{3} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{172,9739 - 36,6025 \times 4}{3} .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{76,7686 - 70,5600}{3} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{172,9739 - 146,4100}{3} .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{6,2086}{3} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{26,5639}{3} .$$

$$\sigma_1^2 = 2,0695 .$$

$$\sigma_2^2 = 8,8546 .$$

$$S = \frac{4,20 - 6,05}{\sqrt{\frac{2,0695}{4} + \frac{8,8546}{4}}} .$$

$$S = \frac{-1,85}{\sqrt{\frac{10,9241}{4}}} .$$

$$S = \frac{-1,85}{\sqrt{2,7310}} .$$

$$S = \frac{-1,85}{1,65} .$$

$$S_{\beta - \text{Oxybuttersäure Diabetes Rastinon}} = -1.$$

Gesamtcholesterin
Diabetes vor Therapie

Nüchternwert:

390	152 100
230	52 900
280	78 400
320	102 400
354	125 316
205	42 025
354	125 316
320	102 400
<u>235</u>	<u>55 225</u>
2688	836 082

$$2688:9 = 298,66$$

$$M\ 1 = 298,66$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

275	75 625
205	42 025
315	99 225
305	93 025
354	125 316
215	46 225
363	131 769
450	202 500
<u>325</u>	<u>105 625</u>
2807	921 335

$$2807:9 = 311,88$$

$$M\ 2 = 311,88$$

$$\bar{G}_1^h = \frac{836082 - 89197,7956 \times 9}{8} .$$

$$\bar{G}_2^h = \frac{921335 - 97269,1344 \times 9}{8} .$$

$$\bar{G}_1^v = \frac{836082 - 802780,1604}{8} .$$

$$\bar{G}_2^v = \frac{921335 - 875422,2096}{8} .$$

$$\bar{G}_1^u = \frac{33301,8396}{8} .$$

$$\bar{G}_2^u = \frac{45912,7904}{8} .$$

$$\bar{G}_1^h = 4162,7299 .$$

$$\bar{G}_2^h = 5739,0988 .$$

$$S = \frac{298,66 - 311,88}{\sqrt{\frac{4162,7299 + 5739,0988}{9}}} .$$

$$S = \frac{-13,22}{\sqrt{1100,20}} .$$

$$S = \frac{-13,22}{\sqrt{\frac{9901,8287}{9}}} .$$

$$S = \frac{-13,22}{33,2} .$$

$$S_{\text{Gesamtcholesterin Diabetes vor Therapie}} = < -1.$$

Gesamtcholesterin Diabetes Nadisan

Nüchternwert:

200	40 000
200	40 000
225	50 625
263	69 169
259	87 025
240	57 600
245	60 025
340	115 600
1972	520 044

$$1972:8 = 246,5$$

$$M\ 1 = 246,5$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

205	42 025
244	59 536
255	65 025
319	101 761
230	52 900
260	67 600
280	78 400
319	101 761
2112	569 008

$$2112:8 = 264$$

$$M\ 2 = 264$$

$$\sigma_1^2 = \frac{520044 - 60962,25 \times 8}{7}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{569008 - 6969 \times 8}{7}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{520044 - 487698}{7}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{569008 - 558568}{7}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{32346}{7}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{10440}{7}$$

$$\sigma_1^2 = 4620,85$$

$$\sigma_2^2 = 1491,43$$

$$S = \frac{246,5 - 264}{\sqrt{\frac{4620,85}{8} + \frac{1491,43}{8}}}$$

$$S = \frac{-17,5}{\sqrt{764,03}}$$

$$S = \frac{-17,5}{\sqrt{\frac{6112,28}{8}}}$$

$$S = \frac{-17,5}{27,6}$$

$$S_{\text{Gesamtcholesterin Diabetes Nadisan}} = < -1.$$

Gesamtcholesterin Diabetes Rastinon

Nüchternwert:

300	90 000
360	129 600
395	156 025
155	24 025
<u>1210</u>	<u>399 650</u>

$$1210:4 = 302,5$$

$$M\ 1 = 302,5$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

340	115 600
380	144 400
385	148 225
160	25 600
<u>1265</u>	<u>433 825</u>

$$1265:4 = 316,25$$

$$M\ 2 = 316,25$$

$$\bar{G}_1^1 = \frac{399650 - 91506,25 \times 4}{3}.$$

$$\bar{G}_2^1 = \frac{433825 - 100014,0625 \times 4}{3}.$$

$$\bar{G}_1^2 = \frac{399650 - 366025}{3}.$$

$$\bar{G}_2^2 = \frac{433825 - 400056,25}{3}.$$

$$\bar{G}_1^3 = \frac{33625}{3}.$$

$$\bar{G}_2^3 = \frac{33768,75}{3}.$$

$$\bar{G}_1^4 = 11208,33.$$

$$\bar{G}_2^4 = 11256,25.$$

$$S = \frac{302,5 - 316,25}{\sqrt{\frac{11208,33}{4} + \frac{11256,25}{4}}}.$$

$$S = \frac{-13,75}{\sqrt{\frac{22464,58}{4}}}.$$

$$S = \frac{-13,75}{\sqrt{5616,14}}.$$

$$S = \frac{-13,75}{74,90}.$$

$$S_{\text{Gesamtcholesterin Diabetes Rastinon}} = < -1.$$

Cholesterinester Diabetes vor Therapie

Nüchternwert:

3 Stunden nach Fettbelastung:

155	24 025
140	19 600
215	46 225
193	37 249
263	69 169
115	13 225
275	75 625
190	36 100
180	32 400
1726	353 618

215	46 225
115	13 225
205	42 025
176	30 976
263	69 169
150	22 500
319	101 761
185	34 225
248	61 504
1876	421 610

$$1726:9 = 191,77$$

$$1876:9 = 208,44$$

$$M 1 = 191,77$$

$$M 2 = 208,44$$

$$\tilde{\sigma}_1^2 = \frac{353618 - 36775,9329 \times 9}{8} .$$

$$\tilde{\sigma}_2^2 = \frac{421610 - 43447,2336 \times 9}{8} .$$

$$\tilde{\sigma}_1^2 = \frac{2264,6039}{8} .$$

$$\tilde{\sigma}_2^2 = \frac{30584,8976}{8} .$$

$$\tilde{\sigma}_1^2 = 2829,32 .$$

$$\tilde{\sigma}_2^2 = 3823,11 .$$

$$S = \frac{191,77 - 208,44}{\sqrt{\frac{2829,32 + 3823,11}{9}}} .$$

$$S = \frac{-16,67}{\sqrt{\frac{6652,43}{9}}} .$$

$$S = \frac{-16,67}{\sqrt{739,15}} .$$

$$S = \frac{-16,67}{27,2} .$$

$$S_{\text{Cholesterinester Diabetes vor Therapie}} = < -1 .$$

Cholesterinester Diabetes Nadisan

Nüchternwert:

157	24 649
117	13 689
130	16 900
190	36 100
185	34 225
125	15 625
185	34 225
<u>226</u>	<u>51 076</u>
1315	226 489

$$1315:8 = 164,37$$

$$M\ 1 = 164,37$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

155	24 025
125	15 625
175	30 625
172	29 584
170	28 900
195	38 025
165	27 225
<u>230</u>	<u>52 900</u>
1387	246 909

$$1387:8 = 173,37$$

$$M\ 2 = 173,37$$

$$\sigma_1^2 = \frac{226489 - 27017,4969 \times 8}{7}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{246909 - 30057,1569 \times 8}{7}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{226489 - 216139,98932}{7}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{246909 - 240557,2552}{7}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{10349,0168}{7}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{6351,7448}{7}$$

$$\sigma_1^2 = 1478,43$$

$$\sigma_2^2 = 907,39$$

$$S = \frac{164,37 - 173,37}{\sqrt{\frac{1478,43 + 907,39}{8}}}$$

$$S = \frac{-9}{\sqrt{298,22}}$$

$$S = \frac{-9}{\sqrt{\frac{2385,82}{8}}}$$

$$S = \frac{-9}{17,2}$$

$$S_{\text{Cholesterinester Diabetes Nadisan}} = < -1.$$

Cholesterinester Diabetes Rastinon

Nüchternwert:

145	21 025
185	34 225
235	55 225
109	11 881
640	122356

$$640:4 = 168,5$$

$$M 1 = 168,5$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

240	57 600
225	50 625
215	46 225
90	8 100
770	162 550

$$770:4 = 192,5$$

$$M 2 = 192,5$$

$$\sigma_1^2 = \frac{122356 - 28392,25 \times 4}{3}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{162550 - 37056,25 \times 4}{3}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{122356 - 113569}{3}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{162550 - 148225}{3}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{8787}{3}$$

$$\sigma_2^2 = \frac{14325}{3}$$

$$\sigma_1^2 = 2929$$

$$\sigma_2^2 = 4775$$

$$S = \frac{168,5 - 192,5}{\sqrt{\frac{2929 + 4775}{4}}}$$

$$S = \frac{-24}{\sqrt{\frac{7704}{4}}}$$

$$S = \frac{-24}{\sqrt{1676}}$$

$$S = \frac{-24}{40,9}$$

$$S_{\text{Cholesterinester Diabetes Rastinon}} = < -1.$$

Gesamtfette
Diabetes ohne Therapie

Nüchternwert:		3 Stunden nach Fettbelastung:	
1050	1102 500	1100	1210 000
750	562 5000	850	722 500
1300	1690 000	1450	2102 500
1650	2722 500	1950	3802 500
1150	1322 500	1100	1210 000
1050	1102 500	1350	1822 500
1200	1440 000	1100	1210 000
1250	1562 500	1650	2722 500
1250	1562 500	1300	1690 000
10650	13067 500	11850	16592 500

$$10650:9 = 1183,33$$

$$11850:9 = 1316,66$$

$$M\ 1 = 1183,33$$

$$M\ 2 = 1316,66$$

$$\sigma_1^2 = \frac{13067500 - 1400269,8889 \times 9}{8} \quad \sigma_2^2 = \frac{16592500 - 1733593,5556 \times 9}{8}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{13067500 - 12602429,0001}{8} \quad \sigma_2^2 = \frac{16592500 - 15602342,0004}{8}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{465070,9999}{8} \quad \sigma_2^2 = \frac{990157,9996}{8}$$

$$\sigma_1^2 = 58133,8749 \quad \sigma_2^2 = 123769,7499$$

$$\sigma_1^2 = 58133,8749 \quad \sigma_2^2 = 123769,7499$$

$$S = \frac{1183,33 - 1316,66}{\sqrt{\frac{58133,8749}{9} + \frac{123769,7499}{9}}} \quad S = \frac{-133,33}{\sqrt{20211,51}}$$

$$S = \frac{-133,33}{\sqrt{181903,6248}} \quad S = \frac{-133,33}{142,2}$$

$$S_{\text{Gesamtfette Diabetes vor Therapie}} = < -1.$$

Gesamtfette
Diabetes Nadisan

Nüchternwert:

1050	1102 500
800	640 000
1100	210 000
1450	2102 500
1200	1440 000
950	2 500
950	902 500
<u>1100</u>	<u>1210 000</u>
8600	8610 000

$$8600 : 8 = 1075$$

$$M 1 = 1075$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

1050	1102 500
850	722 500
1400	1960 000
1550	2402 500
1200	1440 000
1000	1000 000
1150	3062 500
<u>1850</u>	<u>3422 500</u>
10050	15112 500

$$10050 : 8 = 1256,25$$

$$M 2 = 1256,25$$

$$\sigma_1^2 = \frac{8610000 - 1155525 \times 8}{7} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{15112500 - 1578164,0625 \times 8}{7} .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{8610000 - 9244200}{7} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{15112500 - 1254312,5}{7} .$$

$$\sigma_1^2 = \frac{-634200}{7} .$$

$$\sigma_2^2 = \frac{2567187,5}{7} .$$

$$\sigma_1^2 = -90600 .$$

$$\sigma_2^2 = 366741,07 .$$

$$S = \frac{1075 - 1256,25}{\sqrt{\frac{-90600 + 366741,07}{8}}} .$$

$$S = \frac{-181,25}{\sqrt{34517,63}} .$$

$$S = \frac{-181,25}{\sqrt{\frac{276141,07}{8}}} .$$

$$S = \frac{-181,25}{185,6} .$$

$$S_{\text{Gesamtfette Diabetes Nadisan}} = < -1 .$$

Gesamtfette
Diabetes Rastinon

Nüchternwert:

1250	1562 500
1200	1440 000
1050	1102 500
<u>950</u>	<u>902 500</u>
4450	5007 500

$$4450 : 4 = 1112,5$$

$$M 1 = 1112,5$$

3 Stunden nach Fettbelastung:

13500	1822 500
1250	1562 500
1100	1210 000
<u>1150</u>	<u>1322 500</u>
4850	5917 500

$$4850 : 4 = 1212,5$$

$$M 2 = 1212,5$$

$$\sigma_1^2 = \frac{5007500 - 1237656,25 \times 4}{3} \quad \sigma_2^2 = \frac{59176500 - 1470155,25 \times 4}{3}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{5007500 - 4950625}{3} \quad \sigma_2^2 = \frac{59176500 - 5880621}{3}$$

$$\sigma_1^2 = \frac{56875}{3} \quad \sigma_2^2 = \frac{36879}{3}$$

$$\sigma_1^2 = 18958,33 \quad \sigma_2^2 = 12293$$

$$S = \frac{1112,5 - 1212,5}{\sqrt{\frac{18958,33 + 12293}{4}}}$$

$$S = \frac{-100}{\sqrt{\frac{31251,33}{4}}}$$

$$S = \frac{-100}{\sqrt{7812,83}}$$

$$S = \frac{-100}{88,4}$$

$$S_{\text{Gesamtfette Diabetes Rastinon}} = > -1.$$

Herrn Professor Dr. W. SEITZ und Herrn Privat-Dozent Dr. N. ZÖLLNER danke ich für die Übernahme des Themas, das von meinem ersten, inzwischen verstorbenen Doktorvater Herrn Privat-Dozent Dr. W. JORDE, gestellt worden war, und die freundliche Unterstützung bei der weiteren Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privat-Dozent Dr. N. ZÖLLNER für die oft gewährte Hilfe.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Franke, H. u. Fuchs: Dtsch. Med. Wschr., 80, 1449, (1955).
- 2) Bertram, F., Bendfeld und Otto:
Dtsch. Med. Wschr., 80, 1455, (1955).
- 3) Loubatier, A.: Arch.int.Physiol., 54, 174, (1946).
- 4) Chen, K. und Anderson und Maze:
Proc. Soc. exper. Biol., 163, 483, (1946).
- 5) v. Holt und Mitarb.: Die Naturwissensch., 41, 166, (1954).
- 6) Ferner, H.: Acta neuroveg. S., 47, (1954).
Ferner, H.: Materia Medica Nordmark, 7, 10, (1955).
- 7) Pflüger, E.: Pflügers Arch., 88, 299, 431, (1901).
Wieland, H. und H. Sorge:
Zschr. physiol. Chem. H., 97, 1, (1916).
- 8) Haslewood, G.A.D.: Physiol. Rev., 35, 178, (1955).
- 9) Zöllner, N.: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und
der Stoffwechselkr., Georg Thieme Verlag,
(1957).
- 10) Munk, J.: Virchows Arch. path. Anat., 95, 407, (1884).
- 11) Verzâr, F. und L. Laszt:
B.Z., 270, 24, 35, (1934), 276, 1, (1935).
- 12) Jeker, L.: Pflügers Arch., 237, 1, (1936).
- 13) Fafarger, P.: Helv. physiol. Acta., 7, 41, (1949).
- 14) Frazer, A.C.: J. Physiol., London, 102, 306, 329, (1943).
Physiol. Rev., 26, 103, (1946).

- 15) Handbuch der Inn. Med., 2, 7, 57, 134,
(1955).
- 16) Swendseid, M.E., R.H. Barnes, A. Hemingway and A.O. Nier:
The formation of acetone bodies from acetic
acid. J. of Biol. Chem., 142, 47, (1942).
- 17) Buchanan, J.M., W. Sakami, S. Gurin and D.W. Wilson:
A study of the intermediates of acetate and
acetoacetate oxydation with isotopic carbon.
J. of Biol. Chem., 159, 695, (1945).
- 18) Weinhouse, S., G. Medes and N.F. Floyd:
J. biol. Ch., 155, 143, (1944).
- 19) Buchanan, J.M., W. Sakami and S. Gurin:
J. biol. Ch., 169, 411, (1947).
- 20) Soodak, M. and F. Lipmann:
J. biol. Ch., 175, 999, (1948).
- 21) Lynen, F., E. Reichert und L. Rueff:
A., 574, 1, (1951).
- 22) Wieland, H. und C. Rosenthal:
A., 554, 241, (1943).
- 23) Breusch, F.L.: Enzymologia., 11, 169, (1943/45).
Science., N.Y., 97, 490, (1943).
- 24) Kühnau, J. und C. v. Holt:
Thannhausers Lehrbuch d. Stoffwechsels und
d. Stoffwechselkr., Georg Thieme Verlag,
(1956).

L E B E N S L A U F

Am 12. November 1932 wurde ich Barbara Johanna B e r g h o f , als erstes von zwei Kindern des Gastwirts Paul Peter Berghof und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Prohatzki, in Gleiwitz, Oberschlesien geboren.

Von 1938 bis 1941 besuchte ich die Volksschule in Gleiwitz. 1941 verlegten meine Eltern ihren Wohnsitz nach Tarnowitz, Oberschlesien. In Tarnowitz besuchte ich bis Ende 1941 die Volksschule und von 1942 bis Januar 1945 die Oberschule.

Infolge der Vertreibung aus der Heimat gelangten wir nach Bayern.

1946 trat ich in die städtische Oberrealschule für Jungen in Starnberg ein, wo ich im Juli 1952 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1952 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München immatrikuliert, um Medizin zu studieren. Hier legte ich nach dem Wintersemester 1954/55 das Physikum ab und unterzog mich nach dem Wintersemester 1957/58 dem ärztlichen Staatsexamen, das ich am 10. Juni 1958 beendete.

